

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年3月4日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/018491 A1

(51) 国際特許分類: C07H 17/02, A61K 31/7056,
31/10, 31/205, 31/37, 31/4166, 31/7072, 31/737, 38/00,
38/26, 38/27, 38/28, 45/00, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 5/48,
7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 19/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010551

(22) 国際出願日: 2003年8月21日 (21.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-244381 2002年8月23日 (23.08.2002) JP
特願2002-324076 2002年11月7日 (07.11.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL

CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野
19番48号 Nagano (JP).

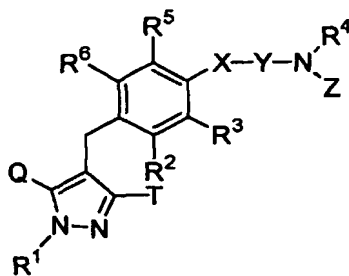
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦
(FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南
安曇郡 穂高町大字柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品
工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 清水 和
夫 (SHIMIZU, Kazuo) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南
安曇郡 穂高町大字柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品
工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 米窪 滋
(YONEKUBO, Shigeru) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南
安曇郡 穂高町大字柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品
工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 寺西 弘孝
(TERANISHI, Hirotsuka) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県
南安曇郡 穂高町大字柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬
品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 戸前 昌
樹 (TOMAE, Masaki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南
安曇郡 穂高町大字柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工

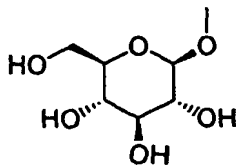
[続葉有]

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, MEDICINAL USE THEREOF, AND INTERMEDIATE FOR PRODUCTION THEREOF

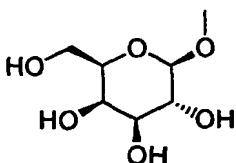
(54) 発明の名称: ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途及びその製造中間体



(I)



(II)



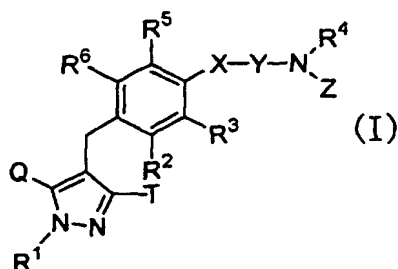
(III)

(57) **Abstract:** A pyrazole derivative represented by the general formula (I) [wherein R¹ is H, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.; either of Q and T is the group of the formula (II) or the formula (III) and the other is optionally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.; R² is H, halogeno, OH, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.; X is a single bond, O, or S; Y is optionally substituted C₁₋₆ alkylene, etc.; Z is -R^B, -COR^C, etc. (R^B is optionally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.; and R^C is optionally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.); R⁴ is H, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.; and R³, R⁵, and R⁶ each is H, halogeno, etc.], a pharmacologically acceptable salt of the derivative, or a prodrug of either. They have excellent human SGLT1 inhibitory activity and are useful as a preventive or therapeutic agent for diseases attributable to hyperglycemia such as diabetes, impaired glucose tolerance, fasting blood sugar abnormality, complications of diabetes, and obesity and for diseases attributable to an increased blood galactose level such as galactosemia.

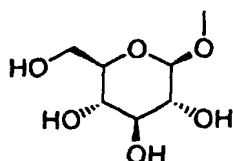
[続葉有]

(57) 要約:

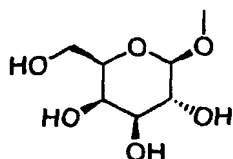
本発明は、優れたヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、一般式



(式中の R¹ は H、置換可 C₁₋₆ アルキル基等であり；Q 及び T は一方が式



または式



であり、他方が置換可 C₁₋₆ アルキル基等であり；R² は H、ハロゲン原子、OH、置換可 C₁₋₆ アルキル基等であり；X は単結合、O 又は S であり；Y は置換可 C₁₋₆ アルキレン基等であり；Z は -R³、-COR⁶ 等 (R³ は置換可 C₁₋₆ アルキル基等であり；R⁶ は置換可 C₁₋₆ アルキル基等である) であり；R⁴ は H、置換可 C₁₋₆ アルキル基等であり；R³、R⁵ 及び R⁶ は H、ハロゲン原子等である) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途、並びにその製造中間体を提供するものである。



業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊佐治 正幸
(ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇
郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株
式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途
及びその製造中間体

5

技術分野

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途、並びにその製造中間体に関するものである。

- 10 さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、ヒトSGLT1活性阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途、並びにその製造中間体に関するものである。
- 15

背景技術

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、充分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている

20

(下記文献1及び2参照)。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている(下記文献3参照)。

25

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、特に、食後高血糖改善のためには小腸における糖質の消化・

吸収を遅延させる α -グルコシダーゼ阻害薬などが使用されている。また、その一つであるアカルボースは、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（下記文献4参照）。しかしながら、 α -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（下記文献5参照）、最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用を示す薬剤の開発が囑望されている。

一方、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天性異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（下記文献6～8参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（下記文献9及び10参照）。

更に、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（下記文献11及び12参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（下記文献13参照）。

それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特には、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。また、糖尿病患者における糖質吸収の亢進は、小腸におけるSGLT1の増加に起因していると予想されることから、糖尿病の予防治療には強力なヒトSGLT1活性阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

文献1：The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977-986;

文献2: UK Prospective Diabetes Study Group, 「ランセット (Lancet)」, 1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853;

文献3: 富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第5号, p. 534-542;

5 文献4: Jean-Louis Chiasson、外5名, 「ランセット (Lancet)」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077;

文献5: 小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, 第1号, p. 27-31;

10 文献6: 馬場忠雄、外1名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998年, 第19号, p. 552-554;

文献7: 笠原道弘、外2名, 「最新医学」, 1996年1月, 第51巻, 第1号, p. 84-90;

文献8: 土屋友房、外1名, 「日本臨床」, 1997年8月, 第55巻, 第8号, p. 2131-2139;

15 文献9: 金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p. 232-237;

文献10: E. Turk、外4名, 「ネイチャー (Nature)」, 1991年3月, 第350巻, p. 354-356;

20 文献11: Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 1459-1466;

文献12: J. Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25巻, p. 479S;

文献13: J. Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第2号, p. G241-G248

25

発明の開示

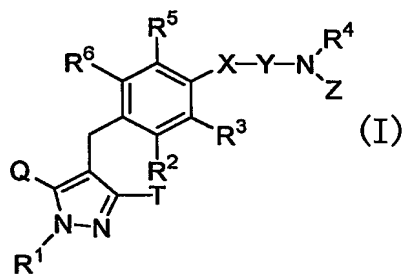
本発明者らは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表されるある種のピラゾール誘導体が、

下記の如く小腸においてヒト SGLT1 阻害活性を示し、優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、ヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する、新規なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを提供するものであり、また、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途、並びにその製造中間体を提供するものである。

即ち、本発明は、

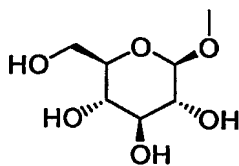
(1) 一般式



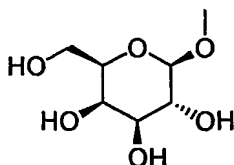
〔式中、

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ヒドロキシ(C₂₋₆アルキル)基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C₁₋₆アルキル)基であり；

QおよびTはどちらか一方が式



または式



で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} アルキル）基または C_{3-7} シクロアルキル基であり；

- 5 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{3-7} シクロアルキル（ C_{2-6} アルコキシ）基、または $-A-R^A$ 〔式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり； R^A は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である〕であり；
- 10
- 15

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、または C_{2-6} アルケニレン基であり；

- Zは $-R^B$ 、 $-COR^C$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-CON(R^D)R^E$ 、 $-SO_2NHR^F$ または $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり；
- 20

- R^C は置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1
- 25

～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^A 、 R^B 、 R^D 、 R^E および R^F は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異

- 5 種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、 R^A および R^B は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成するか、或いは R^D および R^E は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；
- 10
- 15

R^G 、 R^H および R^I は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スル

- 20 ファミド基、カルバミミドイル基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、 R^G および R^H が結合してエチレン基を形成するか、或いは R^H および R^I は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；
- 25

R^J 、 R^K および R^L は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

- 置換基群 (i) は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ
- 5 基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-\text{CON}(\text{R}^1)\text{R}^2$ [式中の R^1 および R^2 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル)
- 10 ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^1 および R^2 は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アル
- 15 キルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する]、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選
- 20 択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およ
- 25 び C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ

基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

- (2) R^4 が水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり； R^b が置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり； R^c が置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有するアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有する C_{1-6} アルキル基であり；
- 置換基群(i)は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-\text{CON}(\text{R}')\text{R}^k$ 〔式中の R' および R^k は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロ

- キシ (C_{1-6} アルキル) } アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^J および R^K は両者が結合して隣接する窒素原子
- 5 と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基
- 10 を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6}
- 15 アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニル
- 20 アミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である、前記(1)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

- (3) Zが $-R^B$ であり； R^B が置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、
- 25 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有するアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異

種の基を1～5個有するC₁₋₆アルキル基であり；

置換基群(i)は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)

- 5 ウレイド基、モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基、C₂₋₇アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、-CON(R^J)R^K〔式中のR^JおよびR^Kは同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、C₂₋₇アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか、或いはR^JおよびR^Kは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基およびC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基から選択される基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成する〕、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C₁₋₆アルコキシ)基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基およびC₁₋₆アルキルスルホニル

アミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である、前記 (2) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

- 5 (4) R^A が水素原子であり； R^B が下記の置換基群 (i A) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有する C_{1-6} アルキル基であり；

置換基群 (i A) は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、および $-CON(R^{JA})R^{KA}$ [式中の R^{JA} および R^{KA} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、

- 10 または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^{JA} および R^{KA} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する] である、前記 (3) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(5) R^B がカルバモイル基を有する C_{1-6} アルキル基である、前記 (4) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(6) Z が $-CON(R^D)R^E$ である、前記 (2) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

- 20 (7) R^D が水素原子であり； R^E が下記の置換基群 (i B) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有する C_{1-6} アルキル基であり；

置換基群 (i B) は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、および $-CON(R^{JB})R^{KB}$ [式中の R^{JB} および R^{KB} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、およびモノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基である] である、前記 (6) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(8) Z が $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ である、前記 (2) 記載のピラゾール

誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(9) R^6 が水素原子または C_{1-6} アルキルスルホニル基であり； R^a が水素原子であり； R^1 が水素原子、または下記の置換基群(i C)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

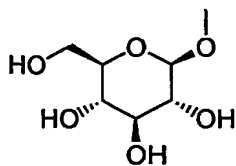
- 5 置換基群(i C)は、水酸基、アミノ基、およびモノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基である、前記(8)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(10) Zが $-COR^c$ であり； R^c が下記の置換基群(i D)から選択される基を有する C_{1-6} アルキル基であり；

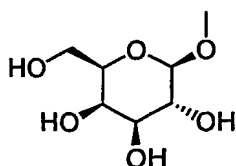
- 10 置換基群(i D)はアミノ基、及び $-CON(R^{1c})R^{2c}$ 〔式中の R^{1c} および R^{2c} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する〕である、前記(2)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

- 15 (11) Xが単結合または酸素原子であり；Yがエチレン基またはトリメチレン基である、前記(1)～(10)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(12) R^1 が水素原子またはヒドロキシ(C_{2-6} アルキル)基であり；Tが式



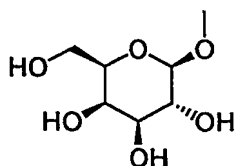
- 20 または式



で表される基であり；Qが C_{1-6} アルキル基またはハロ(C_{1-6} アルキル)基であり；

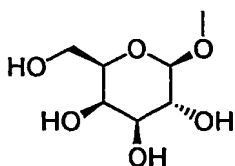
R^3 、 R^5 および R^6 が水素原子である、前記(1)～(11)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(13) QまたはTのどちらか一方が、式



- 5 で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)基または C_{3-7} シクロアルキル基である、前記(1)～(11)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(14) Tが、式



10

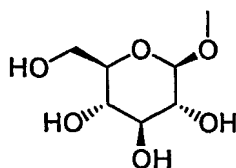
で表される基である、前記(12)または(13)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(15) Qがイソプロピル基である、前記(12)または(14)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

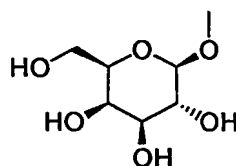
- 15 (16) 前記(1)～(15)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩のプロドラッグ；

- (17) Tが、4位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、或いは6位の水酸基がグルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基または C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基で置換されている下記の基である、前記(16)記載のプロドラッグ：
- 20

式



または式



5 で表される基。

(18) 下記実施例番号の化合物群及びそれらの薬理学的に許容される塩から選択される化合物である、前記(1)記載のピラゾール誘導体：

実施例 28、実施例 29、実施例 32、実施例 33、実施例 45、実施例 48、
 10 実施例 51、実施例 52 (実施例 111)、実施例 55、実施例 56、実施例
 57、実施例 59、実施例 66、実施例 67、実施例 71、実施例 77、実施
 例 79、実施例 81、実施例 82、実施例 83、実施例 84、実施例 87、実
 施例 90、実施例 94、実施例 107、実施例 108、実施例 109、実施例
 114、実施例 117、実施例 118、実施例 119、実施例 121、実施例
 123、実施例 124、実施例 126、実施例 127、実施例 128、実施例
 15 129、実施例 130、実施例 134、実施例 141、実施例 147、実施例
 150、実施例 151、実施例 170、実施例 175、実施例 177、実施例
 178、実施例 179、実施例 180 及び実施例 181；

(19) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含
 20 有する医薬組成物；

(20) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含

有するヒトSGLT1活性阻害剤；

(21) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する食後高血糖抑制剤；

- 5 (22) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤；

- (23) 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血
- 10 圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記(22)記載の予防または治療剤；

- (24) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤；
- 15

(25) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤；

- (26) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患が、ガラクトース血症である、前記(25)記載の予防または治療剤；
- 20

(27) 剤形が徐放性製剤である、前記(19)記載の医薬組成物；

(28) 剤形が徐放性製剤である、前記(20)～(26)の何れかに記載の製剤；

- (29) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；
- 25

(30) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与するこ

とからなる、耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止方法；

(31) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療方法；

- 5 (32) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

- (33) 耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；
- 10

- (34) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；
- 15

- (35) 薬物群(A) 前記(1)～(18)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -
- 20
- 25

- アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EG B-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、
- 5 食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群
- 10 より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬；
- 15
- 20

(36) 前記薬物群(A)、および前記薬物群(B)からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患又は血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療方法；

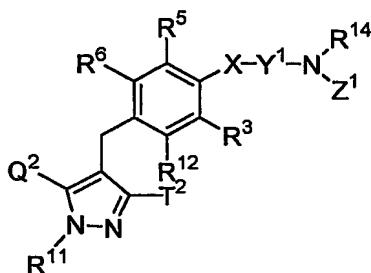
- (37) 前記薬物群(A)、および前記薬物群(B)からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止方法；
- 25

(38) 高血糖症に起因する疾患又は血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記薬物群(A)、お

よび前記薬物群 (B) からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤の使用 ;

(39) 耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記薬物群 (A)、および前記薬物群 (B) からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤の使用 ;

5 (40) 一般式



〔式中、

- R¹¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C₂₋₆アルキル) 基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル (C₁₋₆アルキル) 基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C₁₋₆アルキル) 基であり ;

- Q²およびT²はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ基、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ基、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ基または2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方がC₁₋₆アルキル基、ハロ (C₁₋₆アルキル) 基、C₁₋₆アルコキシ (C₁₋₆アルキル) 基またはC₃₋₇シクロアルキル基であり ;

- R^{12} は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、または $-A-R^{1A}$ [式中のAは単結合、酸素原子、
- 5 メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり； R^{1A} は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である] であり；
- 10

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

- 15 Y^1 は保護基を有していてもよい水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、または C_{2-6} アルケニレン基であり；

Z^1 は $-R^{1B}$ 、 $-COR^{1C}$ 、 $-SO_2R^{1C}$ 、 $-CON(R^{1D})R^{1E}$ 、 $-SO_2NHR^{1F}$ または $-C(=NR^{1G})N(R^{1H})R^{1I}$ であり；

- R^{1C} は置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の
- 20
- 25 基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1D} 、 R^{1E} および R^{1F} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキ

- ル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、 R^{14} および R^{15} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成するか、或いは R^{10} および R^{11} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；
- R^{16} 、 R^{18} および R^{11} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、 R^{16} および R^{18} が結合してエチレン基を形成するか、或いは R^{18} および R^{11} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し、 R^3 、 R^5 および R^6 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

- 置換基群 (i i) は、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、
- 5 モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^{11})R^{12}$ [式中の R^{11} および R^{12} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^{11} および R^{12} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する]、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アル
- 20
- 25

キル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基およびC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基から選択される基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基、および置換基としてC₁₋₆アルキル基を有していてもよいC₁₋₄芳香族環状アミノ基である]

10 で表されるピラゾール誘導体またはその塩；等に関するものである。

本発明において、C₁₋₆アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。

15 C₁₋₆アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₂₋₆アルキル基とは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、ヒドロキシ(C₂₋₆アルキル)基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基で置換された上記C₂₋₆アルキル基をいう。

20 C₁₋₆アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルキル)基とは、

25

- 上記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、メトキシメトキシ基等の上記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₂₋₆アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C₂₋₆アルケニレン基とは、ビニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C₂₋₆アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の不飽和結合を有する上記C₁₋₆アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。C₁₋₆アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基とは、カルバモイル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。C₂₋₇アシルアミノ基とは、上記C₂₋₇アシル基で置換されたアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エ

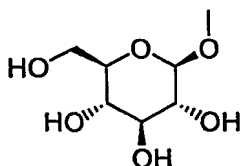
タンスルホニル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基とは、上記 C₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ (C₁₋₆アルキル) 基とは、上記 C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記 C₁₋₆

- 5 アルキル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル (C₁₋₆アルキル) 基とは、上記 C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記 C₁₋₆アルキル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル (C₂₋₆アルコキシ) 基とは、上記 C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記 C₁₋₆アルコキシ基 (メトキシ基を除く) をいう。C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を 1 ~ 2 個結合部位以外の環内に含む上記 C₃₋₇シクロアルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ (C₁₋₆アルキル) 基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等の異種または同種の 1 ~ 5 個の上記ハロゲン原子で置換された上記 C₁₋₆アルキル基をいう。ハロ (C₁₋₆アルコキシ) 基とは、異種または同種の 1 ~ 5 個の上記ハロゲン原子で置換された上記 C₁₋₆アルコキシ基を
- 10 いう。C₂₋₇アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2 ~ 7 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の 1 ~ 3 環性の芳香族炭化水素基をいう。アリール (C₁₋₆アルキル) 基とは、上記アリール基で置換された上記 C₁₋₆アルキル基をい
- 20
- 25

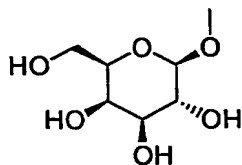
- う。アリール (C_{1-6} アルコキシ) 基とは、上記アリール基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいう。アリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基とは、上記アリール基で置換された上記 C_{1-6} アルキルチオ基をいう。アリール (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基とは、ベンジルオキシカルボニル基等の、上記アリール基で置換された
- 5 上記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテ
- 10 ロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環のヘテロアリール基をいう。 C_{2-6} 環状アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテ
- 15 ロ原子を環内に有していてもよい、炭素数2～6の5又は6員環の単環性アミノ基をいう。 C_{1-4} 芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい、炭素数1～4の5員環の芳香族単環性アミノ基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、ア
- 20 セチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。
- 25 カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

本発明において、例えば、 R^1 は水素原子またはヒドロキシ (C_{2-6} アルキル)

基が好ましく、水素原子が更に好ましい。Tは式



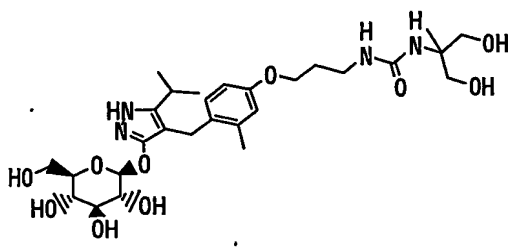
または式



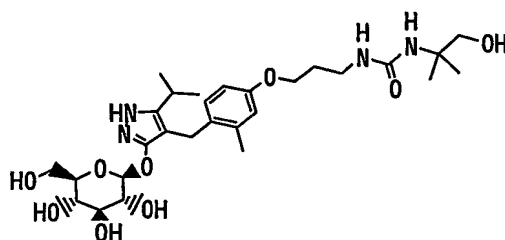
- 5 で表される基が好ましい。QはC₁₋₆アルキル基またはハロ（C₁₋₆アルキル）基が好ましく、C₁₋₆アルキル基が更に好ましい。QにおけるC₁₋₆アルキル基としては、エチル基またはイソプロピル基が好ましく、イソプロピル基が更に好ましい。Xは単結合または酸素原子が好ましい。YはC₁₋₆アルキレン基またはC₂₋₆アルケニレン基が好ましく、C₁₋₆アルキレン基が更に好ましい。YにおけるC₁₋₆アルキレン基としては、エチレン基、トリメチレン基またはテトラメチレン基が好ましく、エチレン基、またはトリメチレン基が更に好ましい。Zは-R^B、-CO R^C、-CON (R^D) R^Bまたは-C (=NR^G) N (R^B) R^Iが好ましく、-R^Bまたは-CON (R^D) R^Bが更に好ましく、-R^Bが最も好ましい。Zにおける-R^Bとしては、前記置換基群 (i A) から選択される同種または異種の基を1～
- 15 5個有するC₁₋₆アルキル基が好ましく、カルバモイル基を有するC₁₋₆アルキル基が更に好ましい。ZにおけるR^Dとしては、水素原子が好ましく、R^Bとしては、前記置換基群 (i B) から選択される同種または異種の基を1～5個有するC₁₋₆アルキル基が好ましく、ZにおけるR^Gとしては、水素原子またはC₁₋₆アルキルスルホニル基が好ましく、R^Bとしては、水素原子が好ましく、R^Iとしては、水素原子、または前記置換基群 (i C) から選択される同種または異種の基を1
- 20 ～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基が好ましい。ZにおけるR^Cとしては、前記置換基群 (i D) から選択される基を有するC₁₋₆アルキル基が好ましい。R

- ⁴は水素原子が好ましい。R²は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、C₃₋₇シクロアルキル(C₂₋₆アルコキシ)基、または一般式-A-R^A(式中のA及びR^Aは前記と同じ意味である)で表される基が好ましく、水素原子、塩素原子、フッ素原子又はメチル基が更に好ましい。R³、R⁵およびR⁶は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、全て水素原子が更に好ましい。
- 5

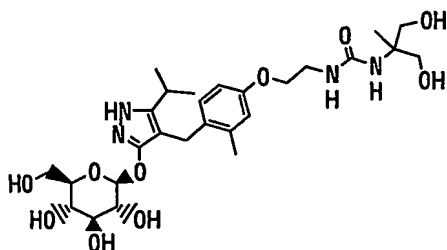
本発明における具体的な化合物としては、実施例1～187記載の化合物等を例示することができる。中でも、下記の化合物又はそれらの薬理的に許容される塩が好ましい。



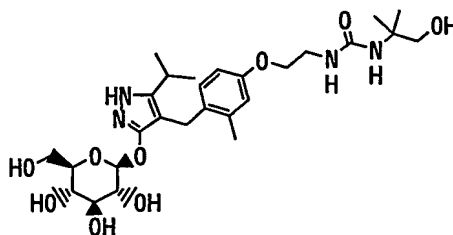
(実施例 28)



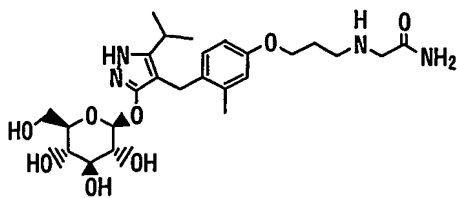
(実施例 29)



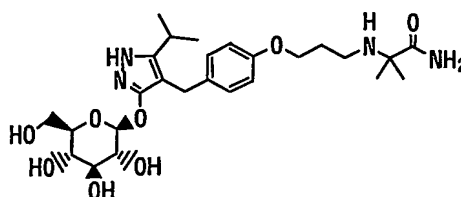
(実施例 32)



(実施例 33)

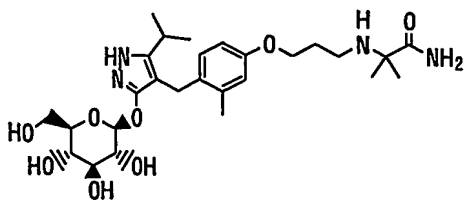


(実施例 45)

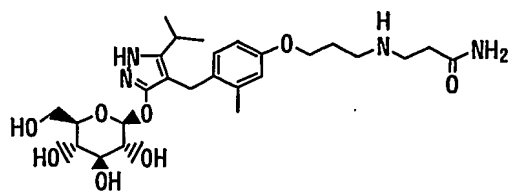


(実施例 48)

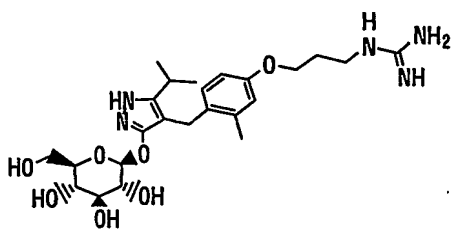
28



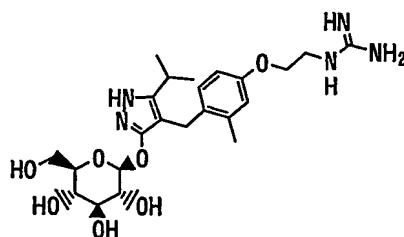
(実施例 5 1)



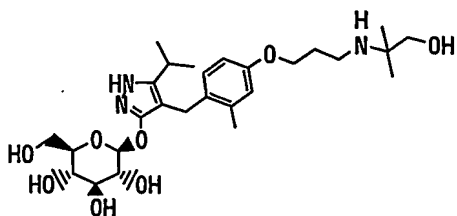
(実施例 5 2 / 1 1 1)



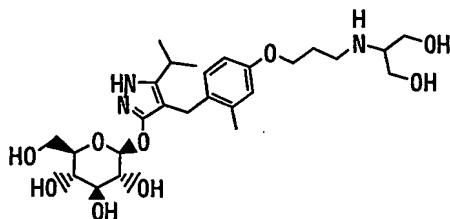
(実施例 5 5)



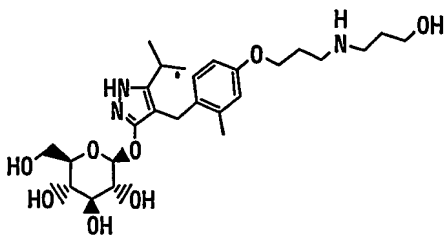
(実施例 5 6)



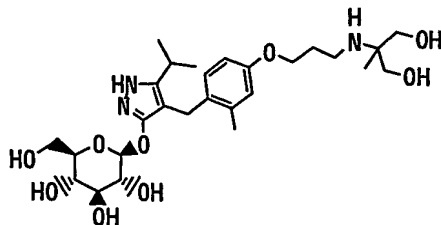
(実施例 5 7)



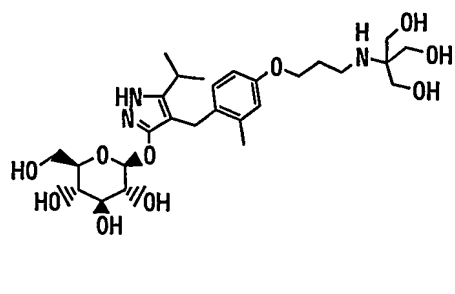
(実施例 5 9)



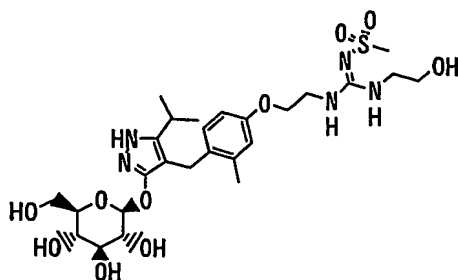
(実施例 6 6)



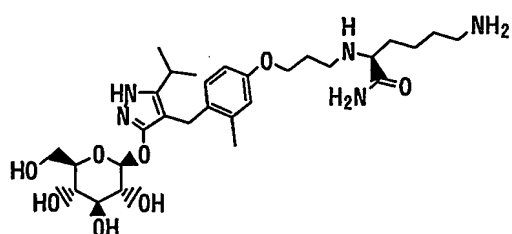
(実施例 6 7)



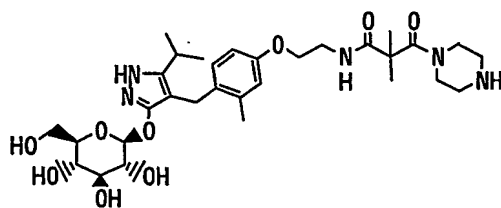
(実施例 7 1)



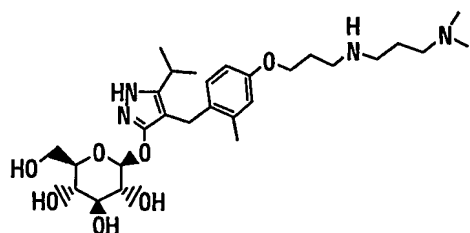
(実施例 7 7)



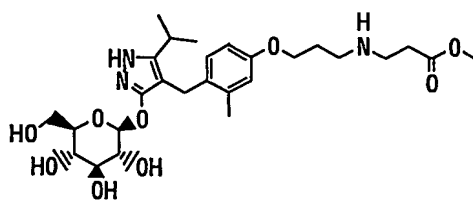
(実施例 7 9)



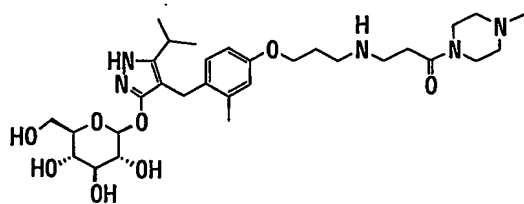
(実施例 8 1)



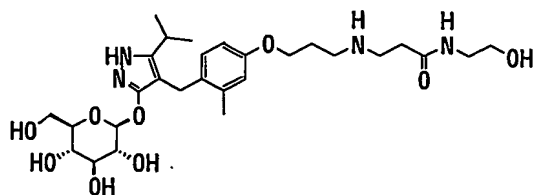
(実施例 8 2)



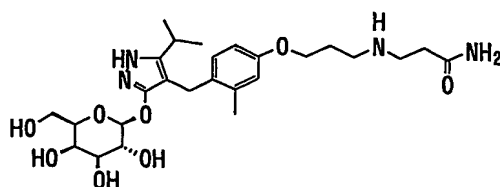
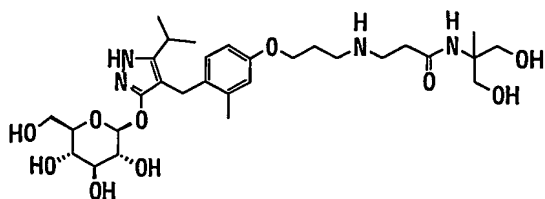
(実施例 8 3)



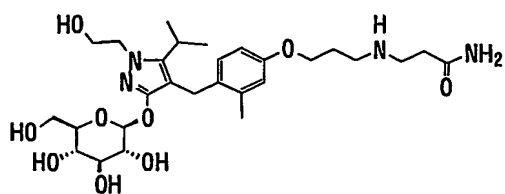
(実施例 8 4)



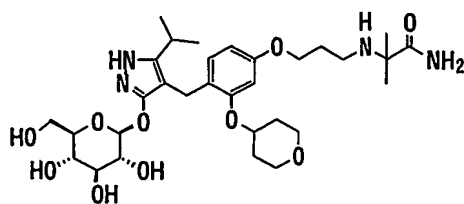
(実施例 8 7)



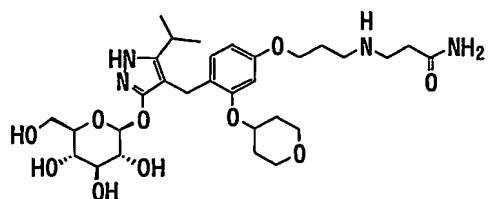
(実施例 9 0)



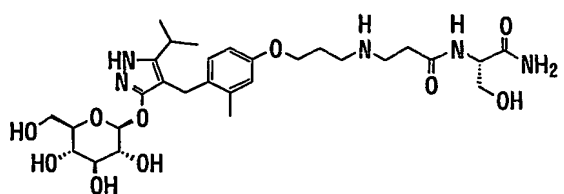
(実施例 9 4)



(実施例 1 0 7)

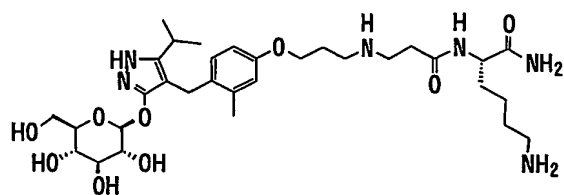


(実施例 1 0 8)

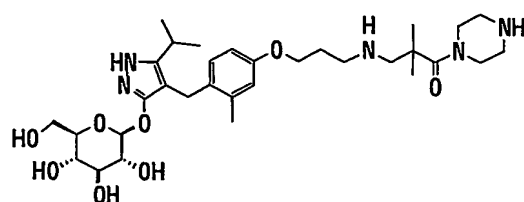


5

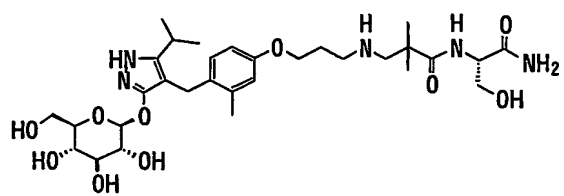
(実施例 1 0 9)



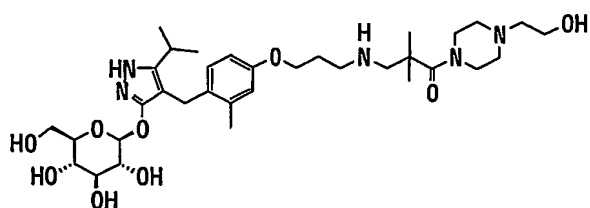
(実施例 1 1 4)



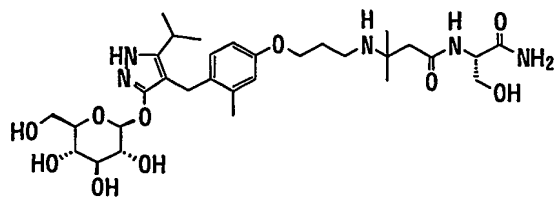
(実施例 1 1 7)



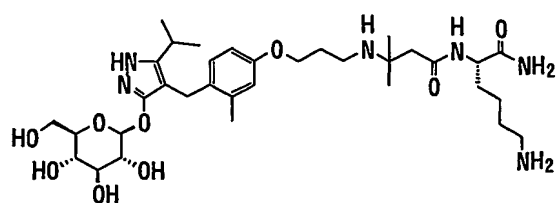
(実施例 1 1 8)



(実施例 1 1 9)

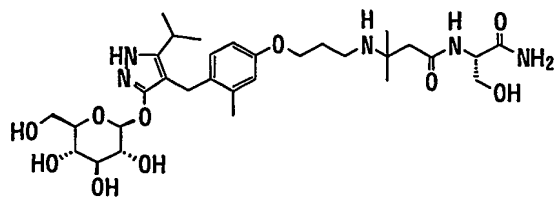


(実施例 1 2 1)

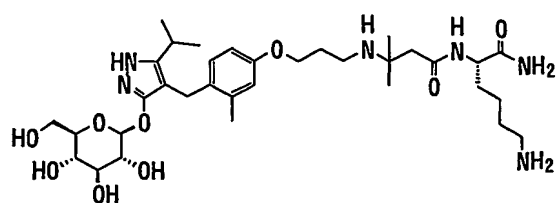


10

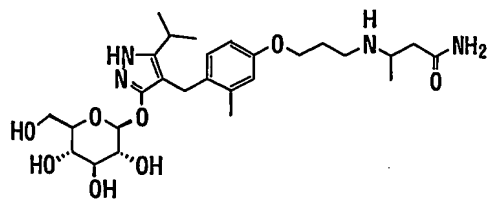
(実施例 1 2 3)



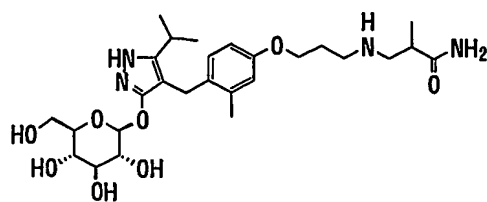
(実施例 1 2 4)



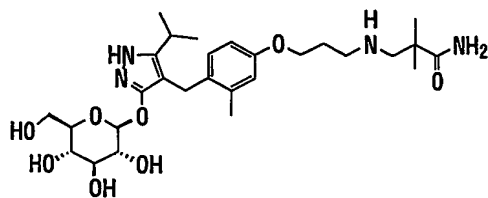
31



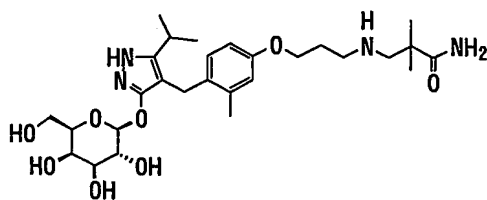
(実施例 1 2 6)



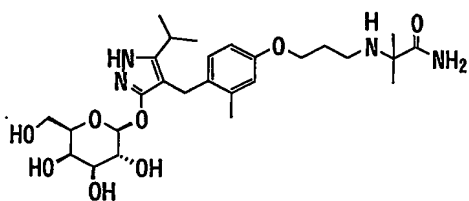
(実施例 1 2 7)



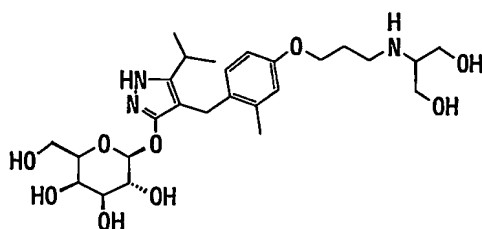
(実施例 1 2 8)



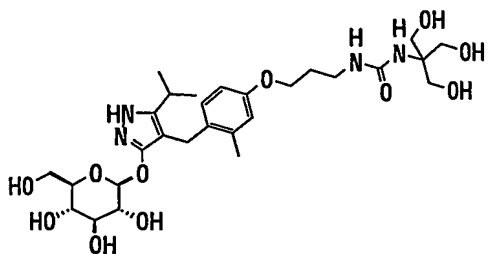
(実施例 1 2 9)



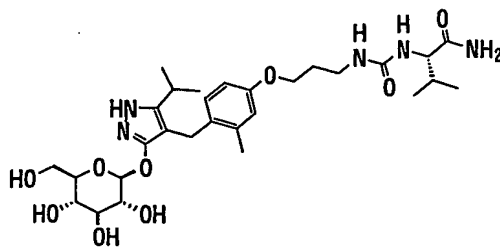
(実施例 1 3 0)



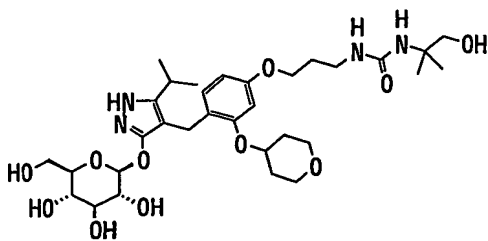
(実施例 1 3 4)



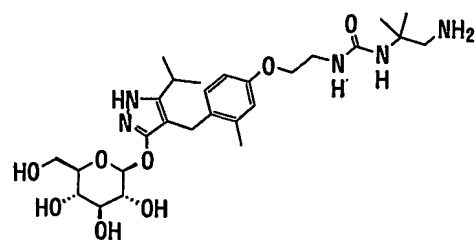
(実施例 1 4 1)



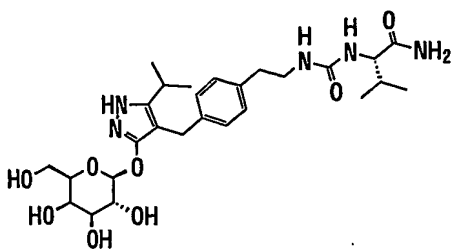
(実施例 1 4 7)



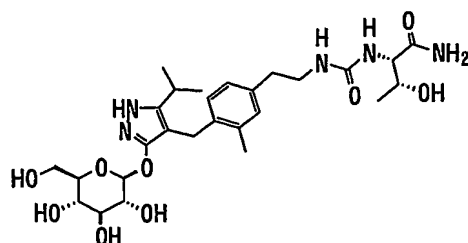
(実施例 1 5 0)



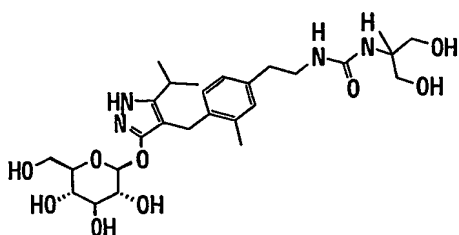
(実施例 1 5 1)



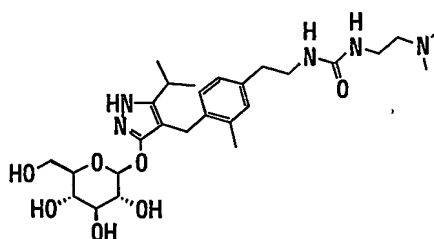
(実施例 170)



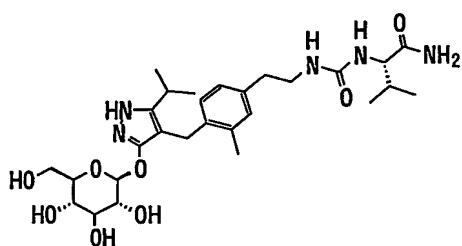
(実施例 175)



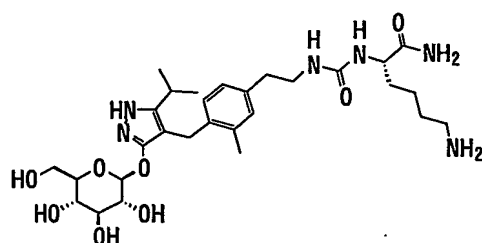
(実施例 177)



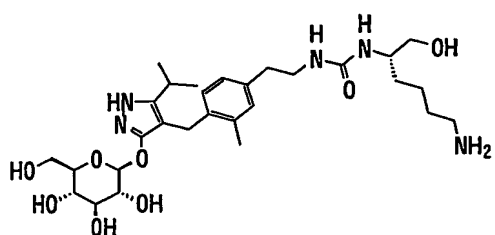
(実施例 178)



(実施例 179)

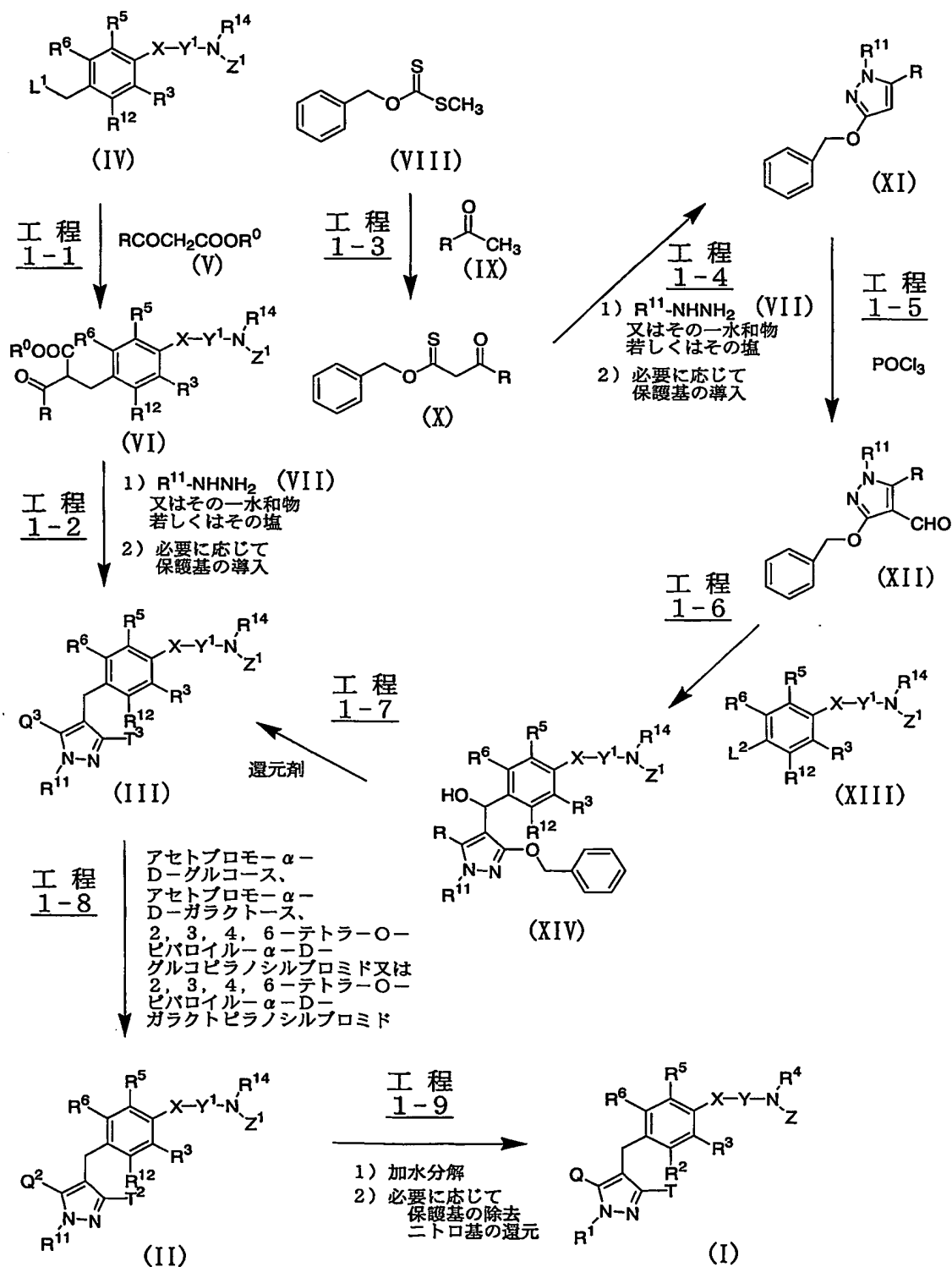


(実施例 180)



(実施例 181)

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。



[式中の L^1 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； L^2 は MgBr 、 MgCl 、 MgI 、 ZnI 、 ZnBr 、 ZnCl またはり

- チウム原子であり；RはC₁₋₆アルキル基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、C₁₋₆アルコキシ（C₁₋₆アルキル）基またはC₃₋₇シクロアルキル基であり；R⁰はC₁₋₆アルキル基であり；Q³およびT³はどちらか一方が水酸基であり、他方がC₁₋₆アルキル基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、C₁₋₆アルコキシ（C₁₋₆アルキル）基またはC₃₋₇シクロアルキル基であり；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹⁴、Q、Q²、T、T²、X、Y、Y¹、ZおよびZ¹は前記と同じ意味をもつ]

工程 1 - 1

- 前記一般式（I V）で表されるベンジル化合物を前記一般式（V）で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式（V I）で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げるすることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

工程 1 - 2

- 前記一般式（V I）で表される化合物を前記一般式（V I I）で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式（I I I）で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げるすることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式（I I I）で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、

次工程において使用することもできる。

工程 1 - 3

前記一般式 (V I I I) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式 (I X) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げることができる。反応温度は通常 -20°C ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

10 工程 1 - 4

前記一般式 (X) で表される化合物を前記一般式 (V I I) で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (X I) で表されるベンジルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

20 工程 1 - 5

前記一般式 (X I) で表される化合物をオキシ塩化リンおよび N, N-ジメチルホルムアミドを用いて、各種溶媒中、V i l s m e i e r 反応を行うことにより前記一般式 (X I I) で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

工程 1 - 6

前記一般式 (X I I) で表される化合物と前記一般式 (X I I I) で表されるグリニャール試薬、Reformatsky試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で付加させることにより前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78°C ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

工程 1 - 7

- 前記一般式 (X I V) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式 (X I V) で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常 0°C ~ 還流温度にて 30 分間 ~ 1 日間酸処理することにより前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

工程 1 - 8

- (1) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3 または T^3 の何れかが C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- α -D-グルコース、アセトプロモ- α -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ- O -ピバロイル- α -D-グルコピラノシルプロミド又は 2, 3, 4, 6-テトラ- O -ピバロイル-

α -D-ガラクトピラノシルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、

- 5 N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(2) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3 または T^3 の何れかがハロ (C_{1-6} アルキル) 基である場合、相当する前記一般式

- 10 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- α -D-グルコース、アセトプロモ- α -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-
O-ピバロイル- α -D-グルコピラノシルブロミド又は2, 3, 4, 6-テ
トラ-
O-ピバロイル- α -D-ガラクトピラノシルブロミドを用いて、不活
性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当す
15 る本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反
応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニ
トリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～
還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異
なるが、通常1時間～1日間である。

- 20 (3) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3
または T^3 の何れかが C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または
 C_{3-7} シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベ
ンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- α -D-グルコース、アセトプロモ
- α -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-
O-ピバロイル- α -D-
25 -グルコピラノシルブロミド又は2, 3, 4, 6-テトラ-
O-ピバロイル-
 α -D-ガラクトピラノシルブロミドを用いて、水を含む不活性溶媒中、水酸
化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ
(n -ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n -ブチル) アンモニ

ウムプロミド、テトラ（*n*-ブチル）アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させることによって相当する本発明の前記一般式（I I）で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それら
5 の混合溶媒などを挙げるることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

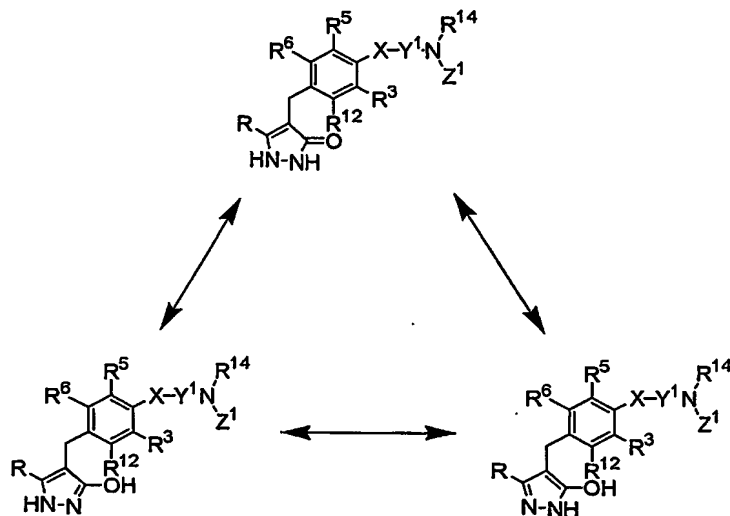
尚、得られた前記一般式（I I）で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換して分離した後、次工程において使用
10 してもよい。

工程 1-9

前記一般式（I I）で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて保護基の除去またはニトロ基の還元を行うことにより、本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反
15 応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。上記の如く、加水分解後、R¹¹、
20 R¹²、R¹⁴、Y¹及び／又は Z¹に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。更に、R²にニトロ基を有する前記一般式（I）の化合物の場合は、上記反応終了後、常法に従い、別途酢酸エチルなどの不活性溶媒中、酸化白金などの白金系触媒を用いて通常室温～還流温度
25 で通常 30 分間～1 日間接触還元することにより相当するアミノ基を有する化合物に導くこともできる。

尚、出発原料である前記一般式（I I I）で表される化合物の内、R¹¹が水素原子である化合物には、以下に示す 3 種類の互変異性体が存在し、反応条件の

相違により状態が変化するが、前記一般式 (I I I) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。

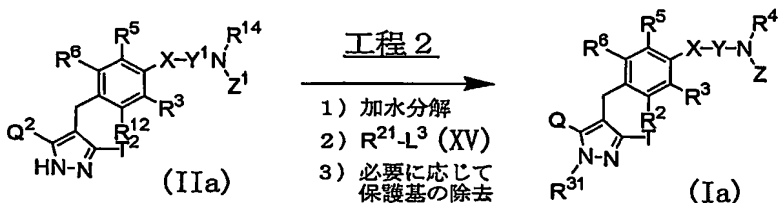


(式中の R、R³、R⁵、R⁶、R¹²、R¹⁴、X、Y¹および Z¹は前記と同じ意味をも

5 つ)

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R¹がC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ヒドロキシ (C₂₋₆アルキル) 基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル (C₁₋₆アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異

10 種の基を1～3個有していてもよいアリール (C₁₋₆アルキル) 基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



〔式中のL³はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；R²¹はC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、保護基を有していてもよいヒド

15 ロキシ (C₂₋₆アルキル) 基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル (C₁₋₆アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコ

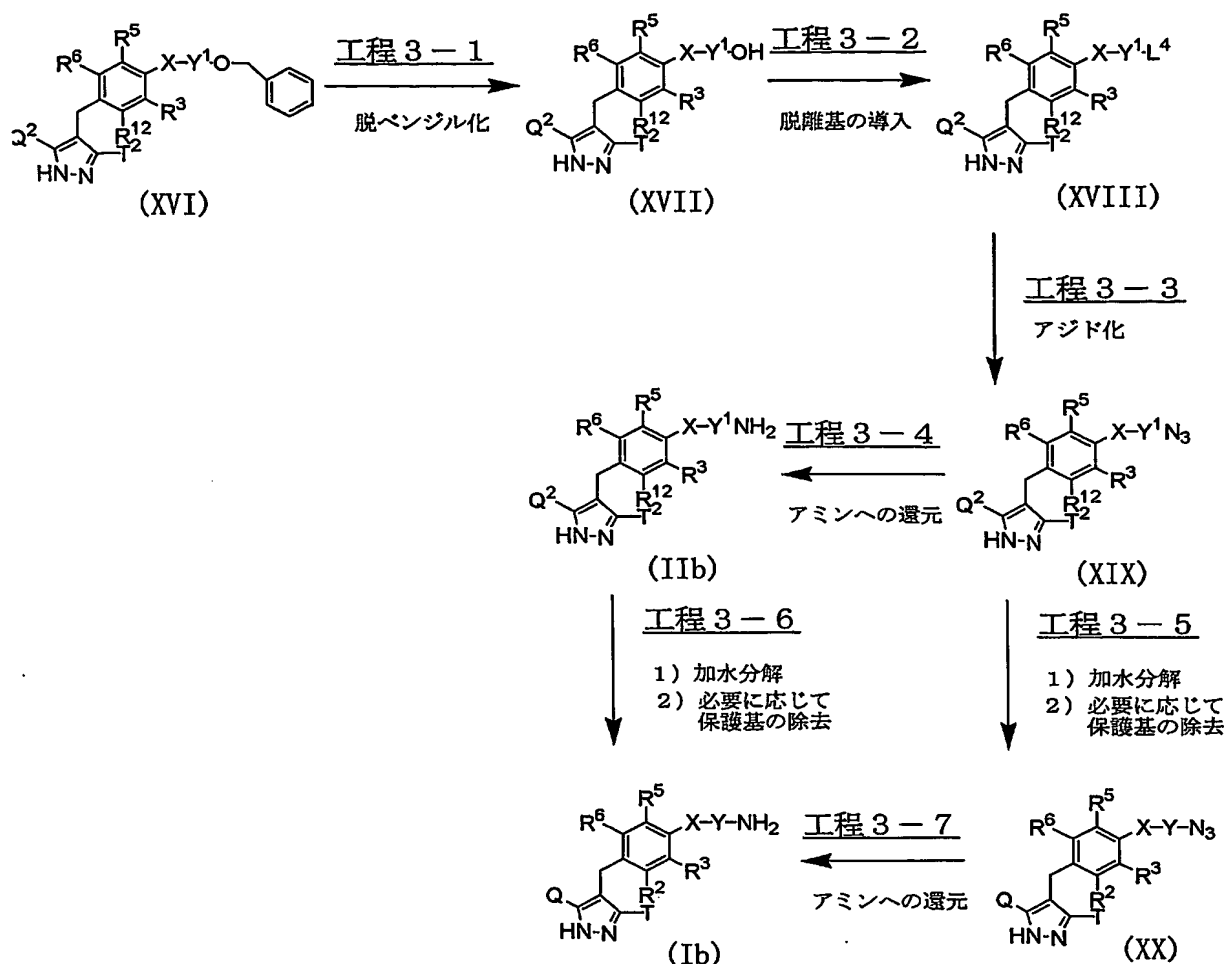
キシ基から選択される同種または異種の基を 1 ～ 3 個有していてもよいアリー
 ル (C_{1-6} アルキル) 基であり; R^{31} は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ヒド
 ロキシ (C_{2-6} アルキル) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}
 キル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ～ 3 個
 5 有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキル) 基であり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、
 R^{12} 、 R^{14} 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y 、 Y^1 、 Z および Z^1 は前記と同じ意味をも
 つ]

工程 2

- 10 前記一般式 (I I a) で表される化合物を前記工程 1 - 9 と同様の方法によ
 り加水分解した後、前記一般式 (X V) で表されるアルキル化剤を用いて、不
 活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて
 触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化し、保護基を有する化合
 物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去すること
 15 により、本発明の前記一般式 (I a) で表されるピラゾール誘導体を製造する
 ことができる。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセ
 トニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、
 N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒な
 どを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時
 20 間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～
 1 日間である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 、 R^4 及び Z が水素原子
 である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

41



(式中の L^4 はメシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； $R^2, R^3, R^5, R^6, R^{12}, Q, Q^2, T, T^2, X, Y$ および Y^1 は前記と同じ意味をもつ)

工程 3-1

- 5 前記一般式 (XVI) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元してベンジル基を除去することにより、前記一般式 (XVII) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

工程 3-2

前記一般式 (X V I I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、トシルクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を製造することができる。導入反応に用

5 いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

工程 3-3

- 10 前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬を用いてアジド化することにより、前記一般式 (X I X) で表される化合物を製造することができる。アジド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾリ
- 15 ジノン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

工程 3-4

- 前記一般式 (X I X) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式 (I I b) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用
- 20 いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度
- 25 などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

工程 3-5

前記一般式 (X I X) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式 (X X) で表さ

れる化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げる事ができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、 R^{12} 及び／又は Y^1 に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

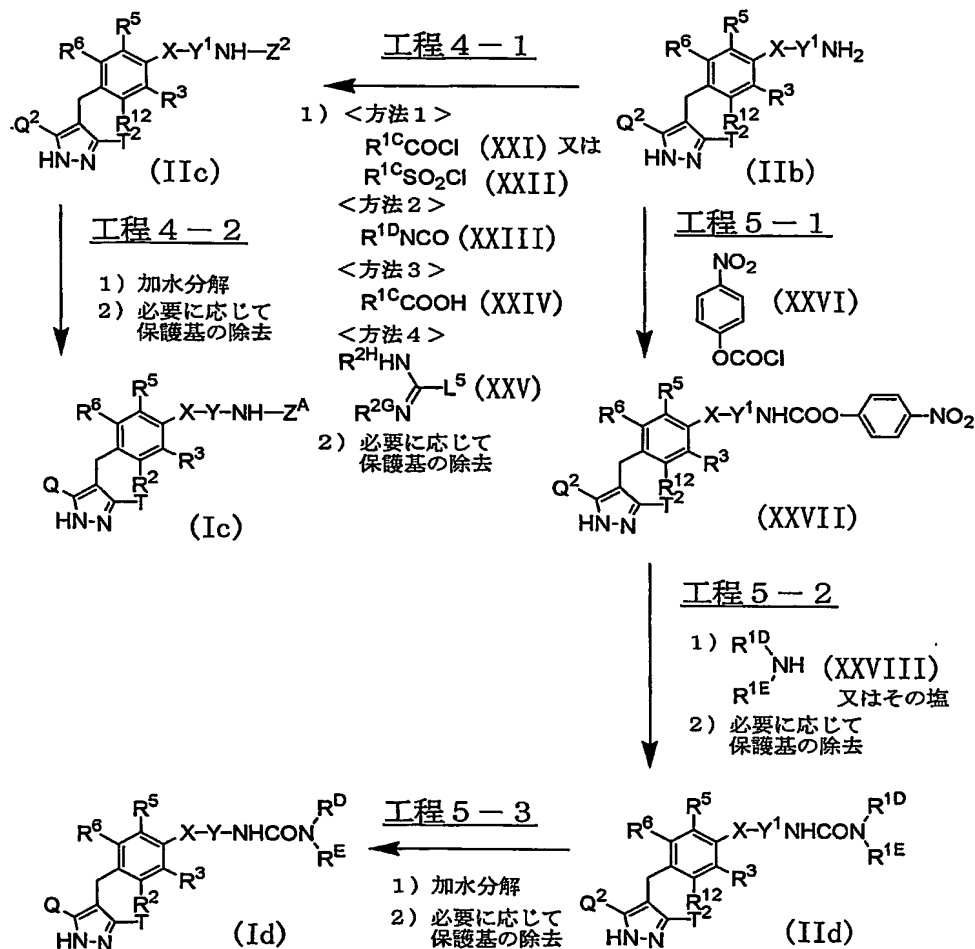
工程3-6

- 10 前記一般式(I I b)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(I b)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げる事ができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、
- 15 ジメチルアミンなどを挙げる事ができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、 R^{12} 及び／又は Y^1 に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去する
- 20 ことができる。

工程3-7

- 前記一般式(X X)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式(I b)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。
- 25

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 及び R^4 が水素原子であり、 Z が $-\text{COR}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^D)\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{NR}^{26})\text{NHR}^{2B}$ である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



- 5 [式中の L^5 はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり； R^{26} および R^{2B} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ベンジルオキシカルボニル基または *tert*-ブトキシカルボニル基であり； Z^2 は $-\text{COR}^{1C}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{CONHR}^{1D}$ または $-\text{C}(=\text{NR}^{26})\text{NHR}^{2B}$ であり； Z^A は $-\text{COR}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{CONHR}^D$ または $-\text{C}(=\text{NR}^{26})\text{NH}$
- 10 R^{2B} であり； R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^D 、 R^B 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y および Y^1 は前記と同じ意味をもつ]

工程 4-1

以下の方法 1 乃至 4 に従い処理した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式 (I I b) で表される化合物から前記一般式 (I I c) で表される化合物を製造することができる。

<方法 1>

- 5 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下、前記一般式 (XX I) 又は (XX I I) で表される酸クロリドと通常 0℃～還
- 10 流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

<方法 2>

- 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、
- 15 ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (XX I I I) で表されるイソシアネート化合物と通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

<方法 3>

- 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、
- 20 塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (XX I V) で表されるカルボ
- 25 ン酸化合物と通常 0℃～還流温度で通常 1 時間～2 日間反応を行う。

<方法 4>

前記一般式 (I I b) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶

媒等の不活性溶媒中、N-（ベンジルオキシカルボニル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式（XXV）で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常1時間～5日間反応を行う。

工程4-2

- 5 前記一般式（IIc）で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式（Ic）で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R¹²、Y¹及び／又はZ²に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去
- 10 することができる。
- 15

工程5-1

- 前記一般式（IIb）で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンダー7-セン等の塩基の存在下、前記式（XXVI）で表される
- 20 活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式（XXVII）で表される活性エステル化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応
- 25 温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

工程5-2

前記一般式（XXVII）で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシ

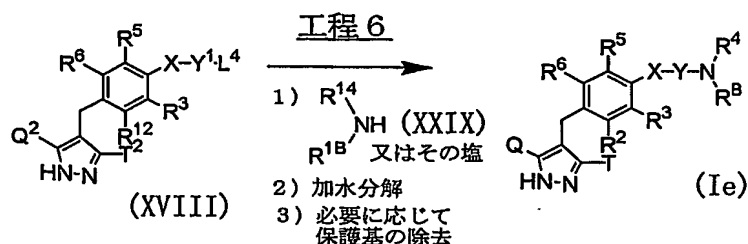
クロ〔5. 4. 0〕ウンダー７ーセン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X V I I I) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I

- 5 I d) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。
- 10

工程5-3

- 前記一般式 (I I d) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I d) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用い
- 15 れる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、
- 20 通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R¹²、R¹⁰、R¹⁸及び／又はY¹に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R¹が水素原子であり、ZがR^Bである化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



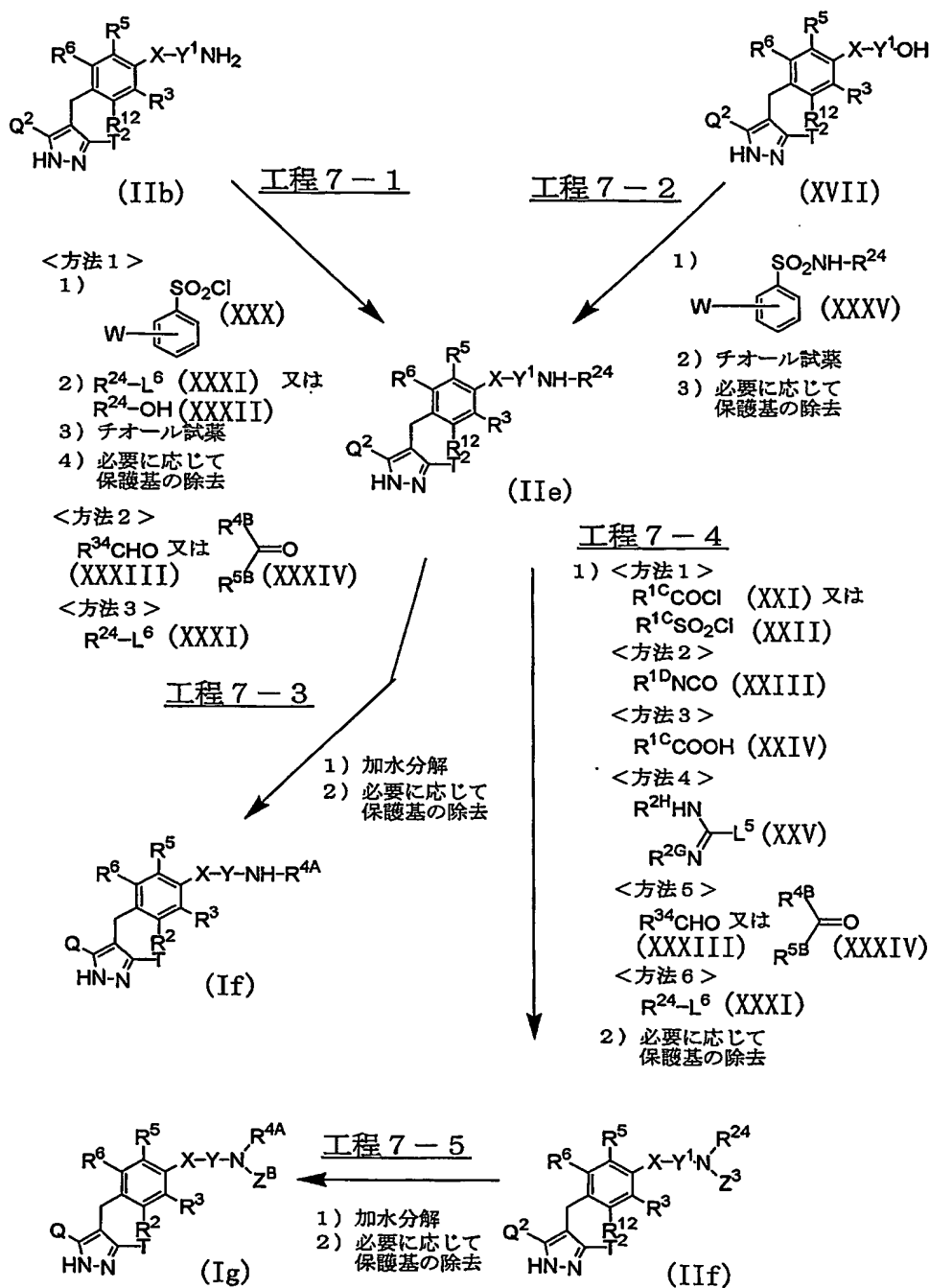
(式中の R^{14} 、 R^{1B} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^8 、 L^4 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y および Y^1 は前記と同じ意味をもつ)

工程 6

- 5 前記一般式 (XVIII) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (XXIX) で表される
- 10 アミン化合物又はその塩と縮合し、アルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Ie) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、 N -メチルピロリドン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。
- 15 その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、
- 20 水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{1B} 及び/又は Y^1 に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理

して保護基を除去することができる。

- 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 が水素原子であり； R^4 が前記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1 ～ 5 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり； Z が水素原子又は前記の置換基群 (i) から
- 5 選択される同種または異種の基を 1 ～ 5 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 $-COR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONHR^d$ または $-C(=NR^{26})NHR^{27}$ である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



[式中の L^6 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； W は 2-ニトロ基、4-ニトロ基又は 2,4-ジニトロ基であり； R^{24} は前記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を 1~5 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり； R^{34} は隣接する炭素原子と共に還元後に R^{24} を形成し； R^{4B} および R^{5B} は両者が結合する炭素原子と共に還元後に枝分かれ状の

C_{3-6} アルキル基を有する R^{24} を形成し； R^{4a} は前記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり； Z^3 は前記の置換基群（i i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 $-COR^{1c}$ 、 $-SO_2R^{1c}$ 、 $-CONHR^{1b}$ または—
 5 $C(=NR^{26})NHR^{2b}$ であり； Z^b は前記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 $-COR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONHR^b$ または $-C(=NR^{26})NHR^{2b}$ であり； L^5 、 R^{1c} 、 R^{1b} 、 R^{26} 、 R^{2b} 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y および Y^1 は前記と同じ意味をもつ]

10 工程7-1

以下の方法1乃至3に従い処理することにより、前記一般式（I I b）で表される化合物から本発明の前記一般式（I I e）で表される化合物を製造することができる。

<方法1>

- 15 1) 前記一般式（I I b）で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデ-7-セン等の塩基の存在下、前記一般式（X X X）で表される酸クロリドと通常0℃～室温で通常30
 20 分間～1日間反応し、相当するスルホンアミド化合物を得る。

- 2) 得られたスルホンアミド化合物を、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式（X X X I）で表される
 25 アルキル化剤と通常室温～還流温度で通常1時間～2日間N-アルキル化を行うか、或いは得られたスルホンアミド化合物を、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸ジエステ

ル試薬およびトリフェニルホスフィンの存在下、前記一般式 (XXX I I) で表されるアルコール化合物と通常室温～還流温度で通常 30 分間～1 日間 N-アルキル化を行い、相当する N, N-ジ置換スルホンアミド化合物を得る。

- 3～4) 得られた N, N-ジ置換スルホンアミド化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、メルカプト酢酸、チオフェノール等のチオール試薬を用いて通常室温～還流温度で通常 1 時間～1 日間脱保護化を行い、相当する第二級アミン化合物を得た後、必要に応じて常法に従い保護基を除去する。

10 <方法 2>

- 前記一般式 (XXX I I I) で表されるアルデヒド化合物又は前記一般式 (XXX I V) で表されるケトン化合物を、テトラヒドロフラン、1, 2-ジクロロエタン、酢酸、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、前記一般式 (I I b) で表される化合物を用いて通常室温～還流温度で通常 1 時間～1 日間還元アミノ化を行う。

<方法 3>

- 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (XXX I) で表されるアルキル化剤と通常室温～還流温度で通常 1 時間～5 日間 N-アルキル化を行う。

工程 7-2

1) 前記一般式 (XXX V) で表されるスルホンアミド化合物を、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、

アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸ジエステル試薬およびトリフェニルホスフィンの存在下、前記一般式 (X V I I) で表される化合物と通常室温～還流温度で通常 30 分間～1 日間 N-アルキル化を行い、相当する N, N-ジ置換スルホンアミド化合物を得る。

- 5 2～3) 得られた N, N-ジ置換スルホンアミド化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、メルカプト酢酸、チオフェノール等のチオール試薬を用いて通常室温～還流温度で通常 1 時間～1 日間脱保護化を行い、相当する第二級アミン化合物を得た後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより本発明の前記一般式 (I I e) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。
- 10

工程 7-3

- 前記一般式 (I I e) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I f) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R¹²、R²⁴及び／又は Y¹に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。
- 15
- 20

工程 7-4

- 25 以下の方法 1 乃至 6 に従い処理した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式 (I I e) で表される化合物から本発明の前記一般式 (I I f) で表される化合物を製造することができる。

<方法 1>

前記一般式 (I I e) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下、

- 5 前記一般式 (X X I) 又は (X X I I) で表される酸クロリドと通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

<方法 2>

前記一般式 (I I e) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X I I I) で表されるイソシアネート化合物と通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

<方法 3>

- 15 前記一般式 (I I e) で表される化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X X I V) で表されるカルボン酸化合物と通常 0℃～還流温度で通常 1 時間～2 日間反応を行う。

<方法 4>

- 25 前記一般式 (I I e) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N-(ベンジルオキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式 (X X V) で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常 1 時間～5 日間反応を行う。

<方法 5>

- 前記一般式 (XXX I I I) で表されるアルデヒド化合物又は前記一般式 (XXX I V) で表されるケトン化合物を、テトラヒドロフラン、1, 2-ジクロロエタン、酢酸、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、前記一般式 (I I e) で表される化合物を用いて通常室温～還流温度で通常1時間～1日間還元アミノ化を行う。

<方法6>

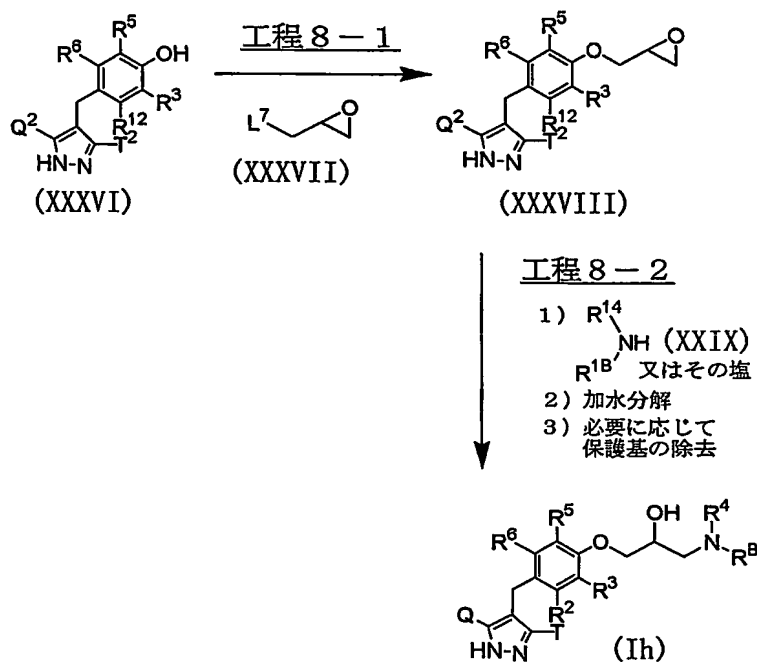
- 前記一般式 (I I e) で表される化合物を、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (XXX I) で表されるアルキル化剤と通常室温～還流温度で通常1時間～5日間N-アルキル化を行う。

工程7-5

- 前記一般式 (I I f) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I g) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R¹²、R²⁴、Y¹及び/又はZ³に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R¹が水素原子であり、X

が酸素原子であり、Yが $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ であり、Zが R^B である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中の L^7 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基、ノシルオキシ基等の脱離基であり； R^{1B} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^B 、 Q 、 Q^2 、 T および T^2 は前記と同じ意味をもつ)

工程 8-1

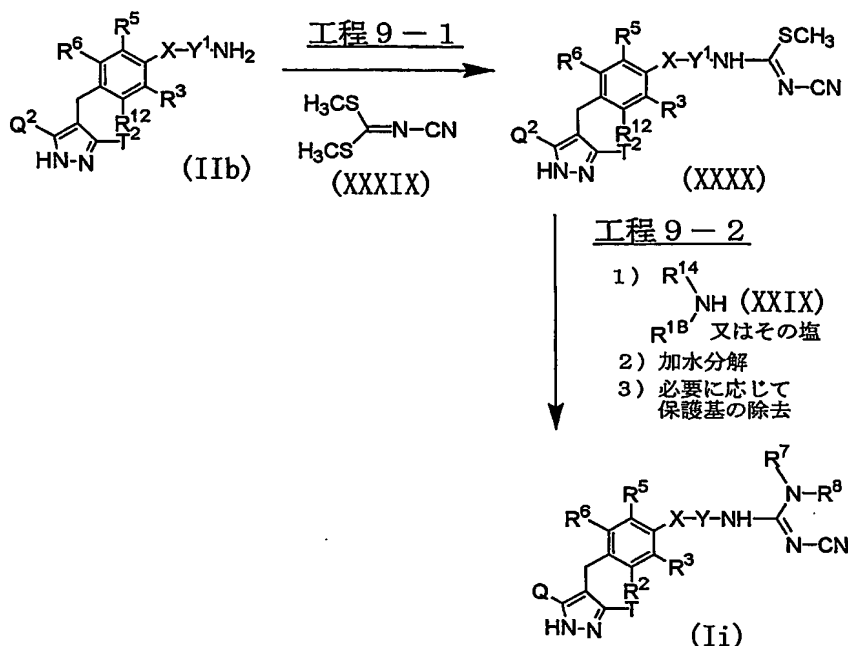
前記一般式 (XXXVI) で表される化合物を不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下、必要に応じて、適宜テトラ (n-ブチル) アンモニウムプロミド等の相間移動触媒を添加し、前記一般式 (XXXVII) で表されるアルキル化試薬でO-アルキル化することにより、前記一般式 (XXXVIII) で表される化合物を製造することができる。O-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン、クロロベンゼン、塩化メチレン、水、それらの混合溶媒などを挙げる

15 ことができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

工程 8-2

- 前記一般式 (X X X V I I I) で表される化合物に不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザピシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン、水素化ナトリウム、カリウム t e r t -ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X I X) で表されるアミン化合物又はその塩を付加し、アルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I h) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。付加反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R¹²、R¹⁴及び／又は R¹³に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R¹及び R⁴が水素原子であり、Z が -C (=N C N) N (R⁷) R⁸である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



〔式中の R^7 および R^8 は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を

5 1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または前記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^7 および R^8 は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し； R^{18} 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{14} 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y および Y^1 は前記と同じ意味をもつ〕

工程 9-1

- 15 前記一般式(IIb)で表される化合物を不活性溶媒中、前記式(XXXIX)で表されるイソチオ尿素化試薬と縮合させることにより、前記一般式(XXXX)で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶

媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

5 工程9-2

- 前記一般式 (XXXX) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (XXIX) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、アルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I i) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、2-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R¹³、R¹²、R¹⁴及び／又はY¹に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

前記製造方法において保護基を除去する場合は、常法に従い上記以外の手順にて適宜実施することもできる。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物

は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、
5 臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、
10 -メチルーD-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

15 本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス（Z）体の化合物またはトランス（E）体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物のプロドラッグは、相当するハ
25 ロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式（I）で表される化合物における水酸基、アミノ基および環状アミノ基（ピラゾール環、ピペラジン環等）から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製

することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7}

- 5 アルコキシカルボニル)基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、(C_{2-7} アシルオキシ)メチル基、1-(C_{2-7} アシルオキシ)エチル基、(C_{2-7} アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[(C_{2-7} アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、(C_{3-7} シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C_{3-7} シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基等を挙げることができる。 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基とは、前記 C_{1-6} アルコキシ基で置換された前記 C_{2-7} アシル基をいい、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基とは、前記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基で置換された前記 C_{2-7} アシル基をいい、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基とは、前記 C_{1-6} アルコキシ基で置換された前記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基をいい、(C_{2-7} アシルオキシ)メチル基とは、前記 C_{2-7} アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-(C_{2-7} アシルオキシ)エチル基とは、前記 C_{2-7} アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、(C_{2-7} アルコキシカルボニル)オキシメチル基とは、前記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C_{2-7} アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基とは、前記 C_{2-7} アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、(C_{3-7} シクロアルキル)オキシカルボニル基とは、前記 C_{3-7} シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、(C_{3-7} シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記(C_{3-7} シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C_{3-7} シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基とは、上記(C_{3-7}
- 10
15
20
25

シクロアルキル) オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1活性阻害作用を示し、またラットを用いた血糖値上昇抑制作用確認試験において優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮した。このように、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、グルコースやガラクトースの吸収を阻害又は遅延させることにより、血糖値の上昇を顕著に抑制し、及び／又は血中ガラクトース値を低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体、その薬理的に許容される塩及びそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物は、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常(IGT)者または空腹時血糖異常(IFG)者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤、更にはガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

また、本発明の化合物は、SGLT1活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン

- 又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体
キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプ
チダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリ
コゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フル
5 クトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、
肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、
グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカ
ゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、
アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化
10 産物 (advanced glycation endproducts) 生
成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニス
ト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質
過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダー
ゼ (N-acetylated- α -linked-acid-dipept
15 idase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PD
GF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、
PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、
カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、E
GB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (su
20 lodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタ
リルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリ
ン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵
素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール
吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファー
25 プロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランス
フェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、
ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻
害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテ

ンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

5 本発明の化合物と上記の薬剤を 1 種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の
10 薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

本発明の化合物は、1 種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減
15 少させたり、或いは併用する SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容さ
20 れる塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、
25 GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR

−90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペル
オキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AG
N-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、
ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、
5 及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、
FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM
-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、M
BX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-24
2、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のそ
10 の他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特
には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂
質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテ
ローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達
機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進
15 し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処
置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CK
D-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MD
L-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -ア
ミラーゼ阻害薬等のSGLT1活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収
20 阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリ
ン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵
素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、
耐糖能異常の処置に更に好ましい。

25 ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホル
ミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病
性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制
作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改

善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、
5 グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグル
10 コキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237
15 089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/53573公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特には糖尿病、耐
20 糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤
25 は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NN

- C-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、T
- 5 SL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ビルビン酸デヒドロゲ
- 10 ナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴ
- 15 ニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。
- 20 アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミ
- 25 ナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が

挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

5 終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

10 プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、
15 ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF-κB阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化-α-リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン
20 誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病
25 性合併症の処置に好ましい。

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestion)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ピニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。

フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-

5 8 6 1 1 A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-19444
9、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-7
5 0 3 5 5、BMS-187413、SR-59062A、BMS-2102
8 5、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB
5 -226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、
BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427
3 5 3、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 β_3 -ア
ドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血
症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好
10 ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進
によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に
更に好ましい。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、
NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、
15 U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP
-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、E
AB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2
5 9 1、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8
-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-644
20 7 7、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、
CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、
4 4 7 C 8 8、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、
エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイム
A：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレス
25 テロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また
アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することによ
り血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール
血症の処置に更に好ましい。

- 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシニンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。
- 20 食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2c}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレートドトランスクリプト、

- マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、
- 5 ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、（+）ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が
- 10 20 25 挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP

5 ー3、200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、
GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が
挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819
ーA、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、122
9-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-67190
6-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、
耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高
トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ
血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節
10 系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害する
ことによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の
処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナ
ラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸
15 イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フ
ォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシ
ウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプ
リル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(moexipril)、
レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に
20 糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-10
0240、ファシドトリル(fasidotril)、サムパトリラート、G
W-660511X、ミキサンプリル(mixanpril)、SA-706
0、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エン
25 ドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、
カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、
メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、

EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- 5 エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、
- 10 ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、
- 15 高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

- 利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニ
- 20 ド、フロセミド、プメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸
- 25 コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、
5 エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬として
10 は、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン
15 トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1
20 035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特に
25 アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナ

トリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

- 例えば、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド
- 5 薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV
- 10 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 -ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害
- 15 薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが
- 20 好ましく、インスリン感受性増強薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース
- 25 -6 -ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インス

- リン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシン
- 5 ホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカ
- 10 ゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチ
- 15 ダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペ
- 20 プチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵
- 25 素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン I I 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促
- 進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペ
- プチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グル

コースー6ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Dーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 ーアドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2活性阻害薬、 β_3 ーアドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

10 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第WO99/10010号パンフレット、国際公開第WO99/26606号パンフレット、特開2001-2567号公報）も含まれる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

20 また、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～30

0 mg の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

5

実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例 1

10 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸 (1 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリ
アゾール (0.63 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)
カルボジイミド塩酸塩 (1.21 g)、トリエチルアミン (1.76 mL) お
よび 28% アンモニア水溶液 (2 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混
15 合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.5 mol/L 塩酸、
水、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して 2-ベンジルオキシカル
ボニルアミノ-2-メチルプロピオンアミド (0.26 g) を得た。これをメ
20 タノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え、
水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮
して標記化合物 (0.11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

25

参考例 2

2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) アセトアミド

グリシンアミド塩酸塩 (0.11 g) およびトリエチルアミン (0.35 mL) の塩化メチレン (3 mL) 懸濁液に 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリ

ド (0.27 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して標記化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

3.57 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.1 (1H, brs), 7.33 (1H, brs), 7.8-7.9 (2H, m), 7.95-8.1 (2H, m), 8.16 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

参考例 3

10 (S) - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミド

グリシンアミド塩酸塩の代わりに L - アラニンアミド塩酸塩を用いて参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.33 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 4.03 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.75-7.85 (2H, m), 7.85-7.9 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

参考例 4

2 - メチル - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミド

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.32 (6H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.95-8.0 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

参考例 5

3 - (2 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミド

25 グリシンアミド塩酸塩の代わりに 3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩を用いて参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.27 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.0-3.15 (2H, m), 6.85 (1H, brs), 7.34 (1H, brs),

7.8-7.9 (2H, m), 7.95-8.05 (3H, m)

参考例 6

[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メタノール

- 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.44 g) の N, N-ジメチルホルム
5 アミド (20 mL) 溶液に炭酸セシウム (7.17 g)、ベンジル 3-ブロモ
プロピルエーテル (4.81 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え室温
で4日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。
有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すること
により4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)ベンズアルデヒドを得た。これ
10 をエタノール (20 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (757 mg)
を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え減圧下濃縮し、
残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸
15 エチル=5/1~2/1) で精製して標記化合物 (5.17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.54 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.05-2.15 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.09 (2H,
t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 4.61 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m),
7.2-7.35 (7H, m)

20 参考例 7

[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]メタノール

ベンジル 3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジル 2-ブロモエチ
ルエーテルを用いて参考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 25 1.53 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.8-3.85 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.62 (2H, d,
 $J=5.8\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.25-7.4 (7H, m)

参考例 8

[4-(4-ベンジルオキシブトキシ)フェニル]メタノール

ベンジル 3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジル 4-ブロモブチルエーテルを用いて参考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.52 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 1.75-1.95 (4H, m), 3.54 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 4.61 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.8-6.9 (2H, m), 7.2-7.4 (7H, m)

参考例 9

〔4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル〕メタノール

- 4-ブロモ-3-メチルフェノール (2.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸セシウム (4.79 g), ベンジル 3-ブロモプロピルエーテル (2.48 mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で 60 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-1-ブロモ-2-メチルベンゼンを得た。これをテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、-78℃アルゴン雰囲気下 n-ブチルリチウム (2.46 mol/L n-ヘキサン溶液、6 mL) を加え 5 分間攪拌した。反応混合物に N, N-ジメチルホルムアミド (2.57 mL) を加え、0℃に昇温し 1 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗
- 20 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルベンズアルデヒドを得た。これをエタノール (40 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (506 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した後、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1.5/1) で精製して標記化合物 (3.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.37 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.0-2.15 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.08 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 4.63 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.65-6.8 (2H, m), 7.15-7.4 (6H, m)

5 参考例 10

〔4- (2-ベンジルオキシエトキシ) -2-メチルフェニル〕メタノール

ベンジル 3-プロモプロピルエーテルの代わりにベンジル 2-プロモエチルエーテルを用いて参考例 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 1.39 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.35 (3H, s), 3.8-3.85 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.6-4.65 (4H, m), 6.73 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.78 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例 11

4- {〔4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル〕メチル} -1, 2

15 -ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

〔4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル〕メタノール (5.17 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (3.04 mL) およびメタンスルホンクロリド (1.62 mL) を加え、1時間攪拌後、不溶物をろ去した。得られたメシル酸〔4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル〕メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%, 875 mg) および4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル (3.3 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液に加え、8時間加熱還流した。反応混合物に1mol/L塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (10 mL) 溶液にヒドラジン1水和物 (2.76 mL) を加え、100℃で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=50/1~20/1) で精製して標記化合物 (5.22 g) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.14 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.0-2.1 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.6-3.7 (4H, m),
4.04 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m),
7.2-7.35 (5H, m)

5 参考例 1 2

4- { [4- (2-ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに
[4- (2-ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メタノールを用いて参考例

10 1 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.14 (6H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.8-2.95 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.75-3.85 (2H, m),
4.05-4.15 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m),
7.25-7.4 (5H, m)

15 参考例 1 3

4- { [4- (4-ベンジルオキシブトキシ) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに
[4- (4-ベンジルオキシブトキシ) フェニル] メタノールを用いて参考例

20 1 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.14 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.7-1.9 (4H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.53 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$),
3.66 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m),
7.2-7.35 (5H, m)

25 参考例 1 4

4- { [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) -2-メチルフェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに

〔4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) -2-メチルフェニル〕メタノールを用いて参考例11と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

1.04 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.9-2.0 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m),
5 3.44 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.47 (2H, s),
6.6 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
7.2-7.35 (5H, m)

参考例15

10 4-〔(4-ベンジルオキシフェニル)メチル〕-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

〔4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル〕メタノールの代わりに
(4-ベンジルオキシフェニル)メタノールを用いて参考例11と同様の方法
で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

15 1.06 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.75-2.9 (1H, m), 3.5 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.85-6.9
(2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例16

20 4-〔〔4- (2-ベンジルオキシエトキシ) -2-メチルフェニル〕メチル〕-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

〔4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル〕メタノールの代わりに
〔4- (2-ベンジルオキシエトキシ) -2-メチルフェニル〕メタノールを
用いて参考例11と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.1 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.3 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.75-3.85
25 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz),
6.74 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例17

3- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオ

キシ) - 4 - { [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 4 - { [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (5. 0 8 g)、
 5 アセトブロモ - α - D - グルコース (5. 4 9 g) およびベンジルトリ (n - ブチル) アンモニウムクロリド (2. 0 8 g) の塩化メチレン (4 0 mL) 溶液に 5 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 3 ~ 1 / 5) で精製後、さ
 10 らにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 2 ~ 1 / 4) で精製して標記化合物 (2. 7 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

1. 15 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1. 87 (3H, s), 1. 95-2. 1 (11H, m), 2. 85-2. 95 (1H, m),
 3. 5-3. 7 (4H, m), 3. 8-3. 9 (1H, m), 4. 03 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4. 15 (1H, dd,
 15 $J=12.3\text{Hz}$, 2. 4Hz), 4. 31 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 4. 1Hz), 4. 51 (2H, s), 5. 15-5. 3 (3H, m), 5. 55-5. 65 (1H, m), 6. 7-6. 8 (2H, m), 7. 0-7. 05 (2H, m), 7. 2-7. 35 (5H, m)

参考例 1 8

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 4 - { [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メチル} - 1, 2 - ジ
 25 ヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

1. 14 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1. 88 (3H, s), 2. 01 (3H, s), 2. 03 (3H, s), 2. 06 (3H,

s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=15.8Hz), 3.63 (1H, d, J=15.8Hz), 3.75-3.9 (3H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.1Hz), 4.62 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.6 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.25-7.4 (5H, m)

5 参考例 19

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4-ベンジルオキシブトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-{[4-(4-ベンジルオキシブトキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.15 (6H, d, J=6.7Hz), 1.7-1.9 (7H, m), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.6 (3H, m), 3.62 (1H, d, J=16.3Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.5Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.1Hz), 4.51 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.2-7.4 (5H, m)

20 参考例 20

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.8 (3H, s), 1.9-2.15 (11H, m), 2.25 (3H, s), 2.75-2.85
(1H, m), 3.49 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.64 (2H, t,
 $J=6.3\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.05 (2H, m), 4.1-4.15 (1H, m), 4.3 (1H,
5 dd, $J=12.2\text{Hz}$, 4.1Hz), 4.51 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$),
6.57 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.2-7.4 (5H, m)

参考例 2 1

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - オ - アセチル - β - D - グルコピラノシルオ
10 キシ) - 4 - [(4 - ベンジルオキシフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル
- 1 H - ピラゾール

4 - { [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 1,
2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4
- [(4 - ベンジルオキシフェニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソ
15 プロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 1 7 と同様の方法で標
記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H,
s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$),
20 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 3.9Hz), 5.02 (2H,
s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m),
7.25-7.45 (5H, m)

参考例 2 2

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - オ - アセチル - β - D - グルコピラノシルオ
25 キシ) - 4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル]
メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - { [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 1,
2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4

－ { [4－ (2－ベンジルオキシエトキシ)－2－メチルフェニル] メチル}
 － 1, 2－ジヒドロ－5－イソプロピル－3 H－ピラゾール－3－オンを用い
 て参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1.05-1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),
 2.25 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$),
 3.75-3.9 (3H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.3 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 4.1Hz), 4.62
 (2H, s), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.6 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz),
 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.8 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

10 参考例 2 3

3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－ β －D－グルコピラノシルオ
 キシ)－4－{ [4－(3－ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル}－5
 －イソプロピル－1 H－ピラゾール

- 15 3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－ β －D－グルコピラノシル
 オキシ)－4－{ [4－(3－ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル}
 －5－イソプロピル－1 H－ピラゾール (2.75 g) をメタノール (20 m
 L)－テトラヒドロフラン (9 mL) 混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭
 素粉末 (550 mg) を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を
 ろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (2.4 g) を得
 20 た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.95-2.1 (11H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.58
 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.8-3.9 (3H, m), 4.05-4.1 (2H,
 m), 4.13 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 2.1Hz), 4.3 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 4.1Hz), 5.15-5.3
 25 (3H, m), 5.58 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

参考例 2 4

3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－ β －D－グルコピラノシルオ
 キシ)－4－{ [4－(2－ヒドロキシエトキシ) フェニル] メチル}－5－

イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}
 -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テ
 5 トラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2
 -ベンジルオキシエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-
 ピラゾールを用いて参考例23と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.16 (6H, d, J=6.8Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H,
 10 s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=16.0Hz), 3.63 (1H, d, J=16.0Hz),
 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m),
 4.25-4.35 (1H, m), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m),
 7.0-7.1 (2H, m)

参考例25

- 15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオ
 キシ)-4-{[4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]メチル}-5-
 イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}
 20 -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テ
 トラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4
 -ベンジルオキシブトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-
 ピラゾールを用いて参考例23と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 25 1.1-1.2 (6H, m), 1.65-1.8 (2H, m), 1.8-1.95 (5H, m), 2.01 (3H, s), 2.03
 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=16.2Hz), 3.63 (1H,
 d, J=16.2Hz), 3.71 (2H, t, J=6.3Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz),
 4.14 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.1Hz), 5.15-5.3

(3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

参考例 26

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]

5 メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 23 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.95-2.1 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=16.5Hz), 3.58 (1H, d, J=16.5Hz), 3.75-3.9 (3H, m), 4.0-4.15 (3H, m), 4.28 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.1Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.59 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.69 (1H, d, J=2.5Hz), 6.81 (1H, d, J=8.3Hz)

参考例 27

20 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{(4-ヒドロキシフェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{(4-ベンジルオキシフェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 23 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.85-3.0 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 3.8-3.9
(1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.29 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 4.91 (1H, brs),
5 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.6 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

参考例 28

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 10 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロ
15 ピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 23と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.51 (1H, d, $J=16.9\text{Hz}$), 3.59 (1H, d,
 $J=16.9\text{Hz}$), 3.8-3.85 (1H, m), 3.9-3.95 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.11 (1H,
20 dd, $J=12.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 4.28 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 4.1Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55
(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.6 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.82
(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

参考例 29

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロ
25 ソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-

5-イソプロピル-1H-ピラゾール (2.21 g) の塩化メチレン (35 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.65 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.33 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸
 5 マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-({4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]フェニル}メチル)-1H-ピラゾールを得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.46 g) を加え、100℃
 10 で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 3 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/3) で精製して標記化合物 (1.6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

15 1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.95-2.1 (11H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5 (2H, t, J=6.7Hz), 3.57 (1H, d, J=15.9Hz), 3.63 (1H, d, J=15.9Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=5.9Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.2Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

20 参考例 30

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-(2-アジドエトキシ)フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 25 オキシ)-4-({4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾ

ールを用いて参考例 29 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.11 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$),
5 4.14 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 2.2Hz), 4.31 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 4.0Hz), 5.15-5.3
(3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

参考例 31

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - オ - アセチル - β - D - グルコピラノシルオ
キシ) - 4 - { [4 - (4 - アジドブトキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソ
10 プロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - オ - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 4 - { [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル } -
5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テト
15 ラ - オ - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (4 -
ヒドロキシブトキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾ
ールを用いて参考例 29 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.7-1.95 (7H, m), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H,
s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.63
20 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd,
 $J=12.6\text{Hz}$, 2.5Hz), 4.31 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 4.1Hz), 5.15-5.3 (3H, m),
5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

参考例 32

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - オ - アセチル - β - D - グルコピラノシルオ
25 キシ) - 4 - { [4 - (3 - アジドプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチ
ル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - オ - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 4 - { [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル } -

5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例29と同様の方法で標記化合物を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.95-2.1 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.45-3.55 (3H, m), 3.59 (1H, d, J=16.5Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.1Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.6Hz), 6.68 (1H, d, J=2.6Hz), 6.8 (1H, d, J=8.7Hz)

参考例33

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アジドエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例29と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.15 (3H, m), 4.29 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.2Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.56 (1H, d, J=7.7Hz), 6.6 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz)

実施例1

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオ

キシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 - イ
ソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 4 - { [4 - (3 - アジドプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 -
5 イソプロピル - 1 H - ピラゾール (1. 6 g) のテトラヒドロフラン (2 5 m
L) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素粉末 (3 0 0 m g) を加え、水素雰囲気下室
温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することによ
り標記化合物 (1. 5 g) を得た。

^1H -NMR (CD_3OD) δ p p m :

- 10 1.1-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.8-3.0 (3H,
m), 3.6 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.11 (1H, dd,
 $J=12.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 4.29 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 3.9Hz), 5.05-5.15 (2H, m),
5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H,
m)

15 実施例 2

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオ
キシ) - 4 - { [4 - (2 - アミノエトキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソ
プロピル - 1 H - ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
20 オキシ) - 4 - { [4 - (3 - アジドプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 -
イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ -
O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - アジ
ドエトキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用
いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

- 25 ^1H -NMR (CDCl_3) δ p p m :

1.16 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H,
s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.05 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.63
(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.1-4.2 (1H,

m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.15-5.3 (3H, m), 5.5-5.65 (1H, m), 6.75-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

実施例 3

5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4-アミノブトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4-アジドブトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.15 (6H, d, J=6.8Hz), 1.5-1.65 (2H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.88 (3H, s),
15 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.1Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.62 (1H, d, J=15.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.5Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.1Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

実施例 4

20 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.75-2.95 (3H, m), 3.5 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 3.58 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 3.75-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (2H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.29 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 4.0Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.58 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.8 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 5

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アジドエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.5 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.12 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 4.29 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 4.0Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

実施例 6

4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-

イソプロピル-1H-ピラゾール (0.1 g) のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.062 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (57 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.8 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

10 実施例 7

4- { [4- (2-アミノエトキシ) フェニル] メチル} -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (2-アミノエトキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 2.96 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 8

4- { [4- (4-アミノブトキシ) フェニル] メチル} -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-

〇ーアセチルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (4 - アミノプロキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 5 1.05-1.2 (6H, m), 1.55-1.7 (2H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.1Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=15.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=6.3Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 9

- 10 4 - { [4 - (3 - アミノプロボキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 15 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - 〇ーアセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロボキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - 〇ーアセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロボキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 20 1.05-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.9 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=5.9Hz), 4.95-5.1 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 10

- 25 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ({ 4 - [3 - (メタンスルホニルアミノ) プロボキシ] フェニル} メチル) - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - 〇ーアセチル - β-D-グルコピラノシル

オキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 -
 イソプロピル-1H-ピラゾール (0.36 g) の塩化メチレン (6 mL) 溶
 液にトリエチルアミン (0.2 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.
 05 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸
 5 中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/3 ~ 酢酸エチル) で精製して 3 -
 (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)
 - 5 - イソプロピル-4 - ({ 4 - [3 - (メタンスルホニルアミノ) プ
 10 ロポキシ] フェニル} メチル) - 1H-ピラゾール (255 mg) を得た。こ
 れをメタノール (6 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノー
 ル溶液、0.11 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下
 濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール)
 で精製することにより標記化合物 (0.16 g) を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.8-2.95 (4H, m), 3.24 (2H, t, J=7.0Hz),
 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H,
 m), 4.01 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15
 (2H, m)

20 実施例 11

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - ({ 4 -
 [2 - (メタンスルホニルアミノ) エトキシ] フェニル} メチル) - 1H-ピ
 ラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 25 オキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 -
 イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-
 O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - アミ
 ノエトキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用

いて実施例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.25-3.45 (6H, m),
3.6-3.7 (2H, m), 3.74 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 4.03 (2H, t,
5 $J=5.4\text{Hz}$), 5.0-5.15 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 12

4-〔(4-〔3-〔N-(カルバモイルメチル)-N-(メタンスルホニル)
アミノ〕プロポキシ〕-2-メチルフェニル)メチル〕-3-(β -D-グル
コピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

10 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル
オキシ)-4-〔〔4-(3-アミノプロポキシ)フェニル〕メチル〕-5-
イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-
O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(〔4-〔3-(カル
15 バモイルメチルアミノ)プロポキシ〕-2-メチルフェニル)メチル)-5-
イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 10 と同様の方法で標記化
合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.0
(3H, s), 3.25-3.4 (4H, m), 3.46 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.6-3.75 (3H, m),
20 3.75-3.85 (1H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,
 $J=8.3\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

実施例 13

4-(〔4-〔3-(2-アミノアセチルアミノ)プロポキシ〕フェニル〕メ
チル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H
25 -ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル
オキシ)-4-〔〔4-(3-アミノプロポキシ)フェニル〕メチル〕-5-
イソプロピル-1H-ピラゾール (0.1 g) のN, N-ジメチルホルムアミ

- ド (1 mL) 溶液に 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸 (51 mg)、
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (33 mg) および 1-エチル-3-(3-
 ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (93 mg) を加え、室温
 で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を
 5 水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル~塩化メチレン/メタノール=30/1
 ~20/1) で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピ
 ラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-(ベンジルオキシ
 10 カルボニルアミノ) アセチルアミノ] プロポキシ} フェニル) メチル]-5-
 イソプロピル-1H-ピラゾール (46 mg) を得た。これをメタノール (3
 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気
 下室温で1.5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去する
 ことにより 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピ
 15 ラノシルオキシ)-4-({4-[3-(2-アミノアセチルアミノ) プロポ
 キシ] フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (34 mg)
 を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%
 メタノール溶液、0.01 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合
 物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒:
 20 メタノール) で精製することにより標記化合物 (23 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.1-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.23 (2H, s),
 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H,
 m), 3.98 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15
 25 (2H, m)

実施例 14

4-[(4-{3-[(S)-2-アミノプロピオニルアミノ] プロポキシ}
フェニル) メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプ

ロピル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸を用いて実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.24 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.9-2.0 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (7H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m)

実施例15

10 4-({4- [3-(3-アミノプロピオニルアミノ)プロポキシ]フェニル}メチル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸を用いて実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.33 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.75-2.95 (3H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.05-7.15

20 (2H, m)

実施例16

4- [(4- {3- [(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

25 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸を用いて実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (7H, m),
3.55-3.7 (4H, m), 3.73 (1H, d, J=15.6Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.99 (2H, t,
J=6.2Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 17

- 5 4-[(4-{3-[(S)-2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-
イル)プロピオニルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-3-(β-D
-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに (S)-2-ベンジル
オキシカルボニルアミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオン
10 酸を用いて実施例 13 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.7-3.0 (3H, m), 3.25-3.45 (6H, m),
3.5-3.55 (1H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=15.7Hz), 3.8-3.95 (3H,
m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.54 (1H, s)

15 実施例 18

4-[(4-{3-[(2-アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]プロ
ポキシ}フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5
-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 20 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに 2-ベンジルオキシカ
ルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸を用いて実施例 13 と同様の方法で
標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45
(6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.1Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.98
25 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.2 (2H, m)

実施例 19

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-
(3-{3-[(2-(モルホリン-4-イル)エチル)ウレイド]プロポキシ}

フェニル] メチル} - 1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-
 イソプロピル-1H-ピラゾール (97 mg) の塩化メチレン (3 mL) 溶液
 5 にトリエチルアミン (0.035 mL) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル
 (35 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に4-(2-アミノ
 エチル) モルホリン (41 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を
 水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水
 溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減
 10 圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸
 エチル~塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製して3-(2,
 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-
 イソプロピル-4-{[4-(3-{3-[2-(モルホリン-4-イル)
 エチル]ウレイド}プロポキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール (5
 15 8 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシ
 ド (28%メタノール溶液、0.03 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。
 反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶
 出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (39 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 20 1.10-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.35-2.5 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m),
 3.2-3.45 (8H, m), 3.6-3.7 (6H, m), 3.73 (1H, d, J=15.9Hz), 3.8-3.9 (1H,
 m), 3.97 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15
 (2H, m)

実施例 20

- 25 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ウレイド}プロポキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりにN, N-ジメチルエチレン

ジアミンを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$),
2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.4 (8H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$),
5 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H,
m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 21

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-{2-
ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチル]ウレイド}
10 プロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-
1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

15 1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m),
3.5-3.8 (7H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.0-5.15 (1H, m),
6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 22

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-{2-
20 ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ウレイド}プロポキシ)フェ
ニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-1, 3-プロ
パンジオールを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

25 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m),
3.5-3.75 (8H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m),
6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 23

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=5.6Hz), 3.25-3.45 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=5.6Hz), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.1Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例24

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[[4-(3-{3-[2-ヒドロキシ-1,1-ジ(メチル)エチル]ウレイド]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.1-1.5 (6H, m), 1.22 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5 (2H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=15.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例25

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[[4-(3-{3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ウレイド]プロポキシ}フェニル)メチル]-1H-ピラゾール

- 4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに1-(2-アミノエチル)ピロリジンを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.5-2.65 (6H, m),
2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (8H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=15.8Hz),
3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H,
m), 7.05-7.15 (2H, m)

5 実施例 26

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-[2-
ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]ウレイド}プロポキ
シ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)

10 アミノメタンを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m),
3.55-3.7 (8H, m), 3.73 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t,
J=6.1Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

15 実施例 27

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{[4-(2
-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}プロポキシ)
-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
20 オキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-
イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-
O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミ
ノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-
ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに1-(2
25 -ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合
物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.4-2.55 (6H, m),

2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.45 (10H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

実施例 28

5 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチル]ウレイド}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
10 オキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミ
15 ノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 19と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.19 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.5-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.6Hz)

実施例 29

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-ジ(メチル)エチル]ウレイド}プロポキシ)-2-メ
25 チルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-

O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例19と同様の方法で標記化

5 化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.23 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=6.8Hz), 3.25-3.4 (4H, m), 3.5 (2H, s), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

実施例30

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-{3-[3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]プロポキシ}-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.22 (2H, t, J=5.7Hz), 3.25-3.4 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=5.7Hz), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2Hz)

実施例31

4-{[4-(2-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチル]ウレ

イド} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 3 - (β-D-グルコピ
ラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) - 4 - { [4 - (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 -
5 イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-
O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2-アミ
ノエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピ
ラゾールを用い、4 - (2-アミノエチル) モルホリンの代わりに2-アミノ
- 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物
10 を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.05-1.15 (6H, m), 1.44 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4
(4H, m), 3.44 (2H, t, J=5.3Hz), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95
(2H, t, J=5.3Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.72
15 (1H, d, J=2.6Hz), 6.86 (1H, d, J=8.5Hz)

実施例32

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - {3 - [2 -
ヒドロキシ-1 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (メチル) エチル] ウレイド}
エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラ
20 ザール

- 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) - 4 - { [4 - (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 -
イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-
O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2-アミ
25 ノエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピ
ラゾールを用い、4 - (2-アミノエチル) モルホリンの代わりに2-アミノ
- 2 - メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例19と同様の方法で
標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.2 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4
(4H, m), 3.43 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.5-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94
(2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.73
5 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

実施例 3 3

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - { 3 - [2 -
ヒドロキシ-1、1-ジ (メチル) エチル] ウレイド} エトキシ) - 2-メチ
ルフエニル] メチル} - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 10 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシル
オキシ) - 4 - { [4 - (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5-
イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-
 O -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2-アミ
15 ノエトキシ) - 2-メチルフエニル] メチル} - 5-イソプロピル-1H-ピ
ラゾールを用い、4 - (2-アミノエチル) モルホリンの代わりに 2-アミノ
- 2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 1 9 と同様の方法で標記化合
物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

- 1.05-1.15 (6H, m), 1.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4
20 (4H, m), 3.42 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85
(1H, m), 3.94 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$,
 2.5Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

実施例 3 4

- 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシルオ
キシ) - 4 - [(4 - { 3 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1
-イル] プロポキシ} - 2-メチルフエニル) メチル] - 5-イソプロピル-
1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシル

オキシ) - 4 - { [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0. 2 9 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0. 0 8 mL) およびメタンスルホンクロリド (0. 0 4 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.

- 5 5 m o l / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ({ 4 - [3 - (メタンスルホンオキシ) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル} メチル) - 1 H - ピラゾールを得た。これを N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン (0. 1 3 g) を加え、6 0 °C で 9 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル ~ 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1 ~ 5 / 1)
- 10 で精製して標記化合物 (9 1 m g) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

- 1.05-1.2 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.9-2.0 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.3-2.75 (12H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=16.4Hz), 3.55-3.7 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.3
- 20 (1H, dd, J=12.3Hz, 3.8Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=8.3Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.7Hz), 6.68 (1H, d, J=2.7Hz), 6.79 (1H, d, J=8.6Hz)

実施例 3 5

- 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール
- 25

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ -

〇ーアセチルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.3-2.85 (13H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.95-5.1 (1H, m), 6.6 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

10 参考例 3 4

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - 〇 - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [N' - (シアノ) - S - (メチル) イソチオウレイド] プロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 15 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - 〇 - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 1 9 g) の 2 - プロパノール (2 mL) 溶液に S , S' - ジメチル - N - シアノジチオイミノ炭酸エステル (5 7 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 塩化メチレン / メタノール = 2 0 / 1) で精製して標記化合物 (0 . 1 9 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.91 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.0-2.1 (8H, m), 2.56 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.9-4.05 (3H, m), 4.11 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 4.29 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 4.0Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

実施例 3 6

4-({4-[3-(2-シアノ-3-メチルグアニジノ)プロポキシ]フェニル}メチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 5 オキシ)-4-[(4-{3-[N'-(シアノ)-S-(メチル)イソチオ
 ウレイド]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラ
 ザール(40mg)にメチルアミン(40%メタノール溶液、2mL)を加え、
 室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノール(2mL)
 に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.02mL)を
 10 加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相
 抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより標
 記化合物(18mg)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.1-1.15 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m) 2.76 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m),
 15 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.2Hz), 3.8-3.9 (1H,
 m), 4.0 (2H, t, J=5.9Hz), 5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15
 (2H, m)

実施例37

- 4-[(4-{3-[2-シアノ-3-(2-ヒドロキシエチル)グアニジノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-[(4-{3-[N'-(シアノ)-S-(メチル)イソチオ
 ウレイド]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラ
 25 ザール(30mg)のメタノール(1mL)溶液に2-アミノエタノール(0.
 5mL)を加え、50℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、反応混合物にナトリ
 ウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.02mL)を加え、1時間攪拌
 した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留

水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物（15mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m),
 5 3.5-3.7 (6H, m), 3.73 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 38

3- (β -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- ({4-
 [3- (スルファモイルアミノ) プロポキシ] フェニル} メチル) -1H-ピ
 10 ラゾール

イソシアン酸クロロスルホニル (0.022mL) のアセトニトリル (1mL) 溶液に水 (0.005mL) を加え、室温で10分間攪拌した。この反応混合物を3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (51mg) およびトリエチルアミン (0.052mL) の塩化メチレン (2mL) 溶液に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=30/1) で精製して3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- ({4- [3- (スルファモイルアミノ) プロポキシ] フェニル} メチル) -1H-ピラゾール (18mg) を得た。これをメタノール (2mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.01mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混
 20 合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗淨溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール) で精製することにより標記化合物 (3mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.21 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),

3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.84 (1H, d, J=11.6Hz), 4.02 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 39

5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[3-(カルバモイルメチルアミノ)プロポキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (98mg) のテトラヒドロ
10 フラン (2mL) 溶液に、2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) アセ
トアミド (40mg)、トリフェニルホスフィン (45mg) およびアゾジカ
ルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、0.1mL) を加え、室温で一晩攪
拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸
エチル~塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製して3-(2, 3, 4,
15 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプ
ロピル-4-[(4-{3-[N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-
(カルバモイルメチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]
-1H-ピラゾール (92mg) を得た。これをアセトニトリル (1mL) に
溶解し、炭酸セシウム (0.14g) およびチオフェノール (0.012mL)
20 を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出
した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減
圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化
メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製して標記化合物 (57mg)
を得た。

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.9-2.05 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9
(3H, m), 3.28 (2H, s), 3.53 (1H, d, J=16.1Hz), 3.58 (1H, d, J=16.1Hz),
3.85-3.95 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=6.3Hz), 4.06 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.3Hz),

4.27 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 4.2Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.43 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

実施例 40

- 5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[3-(カルバモイルメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 39と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

- 15 1.1-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.27 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.11 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 2.3Hz), 4.3 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

20 実施例 41

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[(S)-1-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 25 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1

H-ピラゾールを用い、2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)アセトアミドの代わりに(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドを用いて実施例39と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 5 1.1-1.2 (6H, m), 1.27 (3H, d, J=6.9Hz), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.65-2.8 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.9-4.05 (3H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.2Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.5Hz, 3.9Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=7.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

10 実施例42

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ]}プロポキシ)フェニル]メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
15 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)アセト
20 アミドの代わりに2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドを用いて実施例39と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.1-1.2 (6H, m), 1.31 (6H, s), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.02
25 (2H, t, J=6.1Hz), 4.11 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.6Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.1Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=8.2Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

実施例43

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[2-(カルバモイルメチルアミノ)エトキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 5 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
 メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,
 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-
 -(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプ
 ロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例39と同様の方法で標記化合物を得
 10 た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s),
 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=5.2Hz), 3.32 (2H, s), 3.53
 (1H, d, J=16.6Hz), 3.59 (1H, d, J=16.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.03 (2H,
 15 t, J=5.2Hz), 4.06 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.0Hz), 4.27 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.2Hz),
 5.0-5.15 (2H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 5.43 (1H, d, J=8.0Hz), 6.64 (1H, dd,
 J=8.5Hz, 2.3Hz), 6.74 (1H, d, J=2.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.5Hz)

実施例44

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
 メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,
 25 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-
 -(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプ
 ロピル-1H-ピラゾールを用い、2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミ
 ノ)アセトアミドの代わりに3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ブ

ロピオンアミドを用いて実施例 39 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s),
2.26 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.75-2.9 (1H, m), 2.9-3.05 (4H, m),
5 3.53 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.85-3.95 (1H, m), 4.0-4.1
(3H, m), 4.27 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 4.1Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H,
m), 5.43 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.75 (1H, d,
 $J=2.6\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

実施例 45

10 4- ({ 4- [3- (カルバモイルメチルアミノ) プロポキシ] - 2-メチル
フェニル } メチル) - 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプ
ロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) - 4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5-
15 イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-
 O -アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4- ({ 4- [3- (カ
ルバモイルメチルアミノ) プロポキシ] - 2-メチルフェニル } メチル) - 5
-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合
物を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.7-2.85 (3H, m), 3.24
(2H, s), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H,
t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.71 (1H,
d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

25 実施例 46

4- ({ 4- [3- (カルバモイルメチルアミノ) プロポキシ] フェニル } メ
チル) - 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H
-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-
 イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-
 O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-([4-[3-(カル
 5 バモイルメチルアミノ)プロポキシ]フェニル]メチル)-5-イソプロピ
 ル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=6.9Hz), 2.8-2.95 (1H,
 m), 3.25 (2H, s), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.3Hz),
 10 3.8-3.9 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H,
 m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例47

4-[(4-{3-[(S)-1-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキ
 シ}フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イ
 15 ソプロピル-1H-ピラゾール]

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-
 イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-
 O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[(S)
 20 -1-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-
 イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記化合
 物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.26 (3H, d, J=7.0Hz), 1.85-2.0 (2H, m), 2.6-2.75 (2H,
 25 m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.19 (1H, q, J=7.0Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7
 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=6.2Hz),
 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例48

4 - { (4 - { 3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロ
ポキシ } フェニル) メチル } - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5
- イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
 5 オキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 -
 イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ -
 O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - [1
 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロポキシ } フェニル) メチ
 ル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で
 10 標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) δ p p m :

- 1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.1Hz),
 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=15.9Hz),
 3.8-3.9 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=5.9Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H,
 15 m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 49

4 - ({ 4 - [2 - (カルバモイルメチルアミノ) エトキシ] - 2 - メチルフ
ェニル } メチル) - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロ
ピル - 1 H - ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
 20 オキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 -
 イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ -
 O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [2 - (カ
 ルバモイルメチルアミノ) エトキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 -
 25 イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物
 を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) δ p p m :

- 1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 2.94 (2H, t, J=5.2Hz),

3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=5.2Hz),
4.95-5.1 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.74 (1H, d, J=2.5Hz),
6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 50

5 4-[(4-{2-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]エトキシ}-2-
メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-
イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-
10 イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-
O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[2-
(カルバモイル)エチルアミノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-
5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記
化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.8Hz), 2.7-2.85 (1H, m),
2.9 (2H, t, J=6.8Hz), 2.95 (2H, t, J=5.1Hz), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75
(3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=5.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64
(1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.5Hz)

20 実施例 51

4-[(4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ]プロ
ポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシル
オキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
25 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.25 g) のテトラヒド
ロフラン (2 mL) 溶液に、2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニ
ルアミノ)プロピオンアミド (0.14 g)、トリフェニルホスフィン (0.

12 g) およびアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、0.26 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4~塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチル]アミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1H-ピラゾール (0.32 g) を得た。これをアセトニトリル (3 mL) に溶解し、炭酸セシウム (0.46 g) およびチオフェノール (0.038 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/5~塩化メチレン/メタノール=15/1~10/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (20 mg) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.01 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (11 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

実施例 5 2

4-[4-(3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ)-2

ーメチルフェニル) メチル] ー3ー (β-D-グルコピラノシルオキシ) ー5
ーイソプロピルー1H-ピラゾール

2-メチルー2ー (2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミ
 ドの代わりに3ー (2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミド

5 を用いて実施例51と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=6.9Hz),
 2.7-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m),
 3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz),

10 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例53

3ー (β-D-グルコピラノシルオキシ) ー4ー [(4ー {(R)ー2ーヒド
ロキシー3ー [2ーヒドロキシー1ー (ヒドロキシメチル) ー1ー (メチル)
エチルアミノ] プロポキシ} フェニル) メチル] ー5ーイソプロピルー1H-
 15 ピラゾール

3ー (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ) ー4ー [(4-ヒドロキシフェニル) メチル] ー5ーイソプロピルー
 1H-ピラゾール (0.55g)、(R)ー1ー (3-ニトロベンゼンスルホ
 ニルオキシ) ー2, 3-エポキシプロパン (0.38g) および炭酸セシウム

20 (0.57g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 混合物を室温で2
 4時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を
 水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減
 圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-
 ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製して3ー (2, 3, 4, 6-テトラ-
 25 O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) ー4ー ({4ー [(R)ー
 2, 3-エポキシプロポキシ} フェニル} メチル) ー5ーイソプロピルー1H
 ーピラゾール (0.4g) を得た。これ (43mg) をエタノール (1.5m
 L) に溶解し、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール (51m

g)を加え、75℃で14時間攪拌した。反応混合物に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.28mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を直接逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ m, 120Å, 20×50mm, 流速30mL/分)で精製し、標記化合物(12mg)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.0 (3H, s), 1.05-1.15 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=11.6Hz, 8.1Hz), 2.78 (1H, dd, J=11.6Hz, 3.8Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.55 (8H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.1Hz), 3.8-4.0 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例54

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロポキシ]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例53と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.65-2.95 (5H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.91 (2H, d, J=5.4Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例55

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-グアニジノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(70mg)のテトラヒドロフ

- ラン (3 mL) 溶液に N- (ベンジルオキシカルボニル) - 1 H-ピラゾール
 - 1-カルボキサミジン (0.27 g) を加え、60℃で20時間攪拌した。
 反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
 出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/エタ
 5 ノール=10/1) で精製して 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル
 -β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4- ({ 4- [3- (N'-ベンジル
 オキシカルボニルグアニジノ) プロポキシ] - 2-メチルフェニル } メチル)
 - 5-イソプロピル-1 H-ピラゾール (50 mg) を得た。これをメタノール
 (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.
 10 01 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣
 を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製する
 ことにより 4- ({ 4- [3- (N'-ベンジルオキシカルボニルグアニジノ)
 プロポキシ] - 2-メチルフェニル } メチル) - 3- (β-D-グルコピラノ
 シルオキシ) - 5-イソプロピル-1 H-ピラゾール (35 mg) を得た。こ
 15 れをメタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (15 mg)
 を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を
 減圧下留去することにより標記化合物 (27 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.05-1.2 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m),
 20 3.25-3.45 (6H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H, t,
 J=5.7Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.73 (1H, d,
 J=2.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.6Hz)

実施例 56

- 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4- { [4- (2-グアニジノエ
 25 トキシ) - 2-メチルフェニル] メチル } - 5-イソプロピル-1 H-ピラゾ
 ール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ) - 4- { [4- (3-アミノプロポキシ) - 2-メチルフェニル] メ

チル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 5 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

5 ^1H -NMR (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 2.3 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.06 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.75 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

10 実施例 5 7

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - { 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジ (メチル) エチルアミノ } プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
 15 オキシ) - 4 - { [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (1 g) の塩化メチレン (16 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.29 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.15 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無
 20 水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ({ 4 - { 3 - (メタンスルホニルオキシ) プロポキシ } - 2 - メチルフェニル } メチル) - 1 H - ピラゾール (1.12 g) を得た。得られた 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノ
 25 シルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ({ 4 - { 3 - (メタンスルホニルオキシ) プロポキシ } - 2 - メチルフェニル } メチル) - 1 H - ピラゾール (0.2 g) をアセトニトリル (2 mL) - エタノール (2 mL) 混合溶媒に溶解し、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (0.25 g) および触媒量のヨ

ウ化ナトリウムを加え、60℃で二日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をメタノール（3mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.16mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物（0.13g）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.0-1.15 (12H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.85 (3H, m), 3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=5.6Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

実施例 58

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロポキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=5.9Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

実施例 59

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノ-1,3-プロパンジオールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.9 (4H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.54 (2H, dd, J=11.1Hz, 5.8Hz), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=6.0Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.6Hz)

5 実施例 60

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
10 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わり
15 に2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.8-2.95 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.54 (2H, dd, J=11.2Hz, 5.9Hz), 3.55-3.7 (4H, m), 3.73
20 (1H, d, J=15.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 61

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,

6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 5 1.0-1.15 (12H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例62

- 10 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]エトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55 (2H, dd, $J=11.2\text{Hz}$, 5.8Hz), 3.6-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.06 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.95-5.1 (1H, m), 6.65 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.75 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

- 25 実施例63

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
 メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,
 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-
 5-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル] メチル}-5-イソプ
 ロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール
 の代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例57と同様の方法で標記化
 化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

10 1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (3H, m), 2.99 (2H, t, J=5.2Hz),
 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.05 (2H, t, J=5.2Hz),
 4.95-5.1 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz),
 6.87 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例64

15 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-([4-
 [3-(3-ピリジルメチルアミノ)プロポキシ]フェニル]メチル)-1H
 -ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
 20 メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,
 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-
 -(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1
 H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わり
 に3-ピコリルアミンを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.2Hz), 2.8-2.95 (1H,
 m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.3Hz), 3.75-3.9
 (3H, m), 4.0 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15

(2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.8-7.85 (1H, m), 8.4-8.45 (1H, m), 8.5-8.55 (1H, m)

実施例 6 5

4 - { [4 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 3 -
 5 (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール
 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
 オキシ) - 4 - { [4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 -
 イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ -
 O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - アミ
 10 ノエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピ
 ラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 2.99 (2H, t, J=5.2Hz),
 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.97 (2H, t,
 15 J=5.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.7Hz), 6.74 (1H, d,
 J=2.7Hz), 6.86 (1H, d, J=8.6Hz)

実施例 6 6

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [3 - (3 - ヒドロ
 キシプロピルアミノ) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イ
 20 ソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの代わりに 3 - アミノ - 1 - プ
 ロパノールを用いて実施例 5 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.85
 25 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H,
 t, J=6.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.7 (1H,
 d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

実施例 6 7

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロ
キシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}
-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノ-2-メ
5 チル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合
物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.01 (3H, s), 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85
(3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.4-3.55 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85
10 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=6.0Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.3Hz,
2.6Hz), 6.72 (1H, d, J=2.6Hz), 6.84 (1H, d, J=8.3Hz)

実施例68

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[2-ヒドロ
キシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルアミノ]エトキシ}
15 -2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,
6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4
20 -(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプ
ロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール
の代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実
施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

25 1.01 (3H, s), 1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 2.92 (2H,
t, J=5.3Hz), 3.25-3.4 (4H, m), 3.4-3.55 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85
(1H, m), 4.02 (2H, t, J=5.3Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz,
2.7Hz), 6.74 (1H, d, J=2.7Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 6 9

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - { 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルアミノ } プロポキシ } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 5 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの代わりに トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 5 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

- 1.05-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.75-2.95 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m),
 15 3.56 (6H, s), 3.6-3.75 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.1Hz),
 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 7 0

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - { 2 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) エトキシ } - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 20 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの代わりに 3 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 5 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.85 (3H, m), 2.94
(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m),
4.03 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, 2.4Hz),
5 6.74 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

実施例 7 1

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロ
キシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-
メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

10 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりにトリス(ヒドロキシ
メチル)アミノメタンを用いて実施例 5 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.85 (3H, m),
3.25-3.4 (4H, m), 3.56 (6H, s), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01
15 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.71
(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

参考例 3 5

2-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エタノール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(メチル)プロピオン酸 (1 g)
20 のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イ
ミダゾール (889 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2-
アミノエタノール (0.38 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノ
ール=20/1) で精製することにより 2-[2-ベンジルオキシカルボニル
25 アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エタノール (973 mg) を得
た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (20
0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の
溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (505 mg) を得た。

^1H -NMR (CD_3OD) δ p p m :

1.31 (6H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.6 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$)

参考例 3 6

4-メチル-1-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニル]ピペラジン

- 5 2-アミノエタノールの代わりに1-メチルピペラジンを用いて参考例 3 5と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

1.24 (6H, s), 1.83 (2H, brs), 2.16 (3H, s), 2.26 (4H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.5-3.95 (4H, br)

- 10 参考例 3 7

2-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]-2-メチル-1-プロパノール

2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて参考例 3 5と同様の方法で標記化合物を得た。

- 15 ^1H -NMR (CD_3OD) δ p p m :

1.28 (12H, s), 3.55 (2H, s)

参考例 3 8

3-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]-1-プロパノール

- 20 2-アミノエタノールの代わりに3-アミノ-1-プロパノールを用いて参考例 3 5と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

1.16 (6H, s), 1.5-1.6 (2H, m), 1.89 (2H, brs), 3.05-3.15 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 4.43 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.8-7.95 (1H, br)

参考例 3 9

- 25 N-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニル]モルホリン

2-アミノエタノールの代わりにモルホリンを用いて参考例 3 5と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

1.25 (6H, s), 1.75-2.3 (2H, br), 3.45-3.6 (4H, m), 3.65-3.95 (4H, br)

実施例 7 2

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-(2-

5 フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-
5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.77 g) の塩化メチレン (5 mL)
溶液に、トリエチルアミン (0.26 mL) およびメタンスルホニルクロリド

10 (0.12 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 3-

(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-
5-イソプロピル-4-({4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポ
15 キシ]フェニル}メチル)-1H-ピラゾール (0.85 g) を得た。得られ

た 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-5-イソプロピル-4-({4-[3-(メタンスルホニルオキシ)
プロポキシ]フェニル}メチル)-1H-ピラゾール (0.2 g) をアセトニ
トリル (1.5 mL)-エタノール (1.5 mL) 混合溶媒に溶解し、2-[2

20 -アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エタノール (0.25 g) お
よび触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60℃で 4 日間攪拌した。反応混合物
を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩
化メチレン/メタノール=20/1~10/1) で精製することにより 3-(2,

3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4

25 -[(4-{3-[1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-(メチ
ル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1

H-ピラゾール (0.13 g) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、
ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.05 mL) を加え、室温

で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物（93mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

- 5 1.05-1.15 (6H, m), 1.28 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.55 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.6-3.9 (4H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m)

実施例 7 3

- 10 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルアミノ]プロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エタノールの代わりに4-メチル-1-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニル]ピペラジンをを用いて実施例 7 2と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.34 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.3-2.4 (4H, m), 2.66 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.8-2.95 (1H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.55-4.15 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

20 実施例 7 4

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-[2-ヒドロキシ-1,1-ジ(メチル)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルアミノ]プロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 25 2-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エタノールの代わりに2-[2-アミノ-2-(メチル)プロピオニルアミノ]-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 7 2と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.24 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.9Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.6-3.9 (4H, m), 4.03 (2H, t, J=6.1Hz), 5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

5 実施例 7 5

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロポキシ } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

2 - { 2 - アミノ - 2 - (メチル) プロピオニルアミノ } エタノールの代わりに 3 - { 2 - アミノ - 2 - (メチル) プロピオニルアミノ } - 1 - プロパノールを用いて実施例 7 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.55-1.7 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=6.8Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.23 (2H, t, J=6.7Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.53 (2H, t, J=6.2Hz), 3.6-3.85 (4H, m), 4.03 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 7 6

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルアミノ } プロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

2 - { 2 - アミノ - 2 - (メチル) プロピオニルアミノ } エタノールの代わりに N - { 2 - アミノ - 2 - (メチル) プロピオニル } モルホリンを用いて実施例 7 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.35 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.6-2.75 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.45-4.15 (14H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 7 7

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-2-メタンスルホニルグアニジノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- ジクロロジフェノキシメタン (1 g) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に
 5 メタンスルホンアミド (0.39 g) を氷冷下加え、室温で48時間攪拌した。
 反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
 有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒
 を減圧下留去することにより 1-(N-メタンスルホニルイミノ)-1,1-ジフェノキシメタン (0.95 g) を得た。3-(2,3,4,6-テトラ
 10 O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピ
 ラゾール (50 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、1-(N-メ
 タンスルホニルイミノ)-1,1-ジフェノキシメタン (26 mg) を氷冷下
 加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に2-アミノエタノール (49 mg)
 15 を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノール
 (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.
 008 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.01 mL)
 を加え減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出
 溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (38 mg) を得た。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 2.9 (3H, s), 3.25-3.4
 (6H, m), 3.6 (2H, t, J=5.3Hz), 3.6-3.75 (5H, m), 3.8 (1H, d, J=12.0Hz),
 4.05 (2H, t, J=5.3Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.4Hz),
 6.76 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1Hz)

25 実施例 78

4-[(4-{3-[(S)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(カルバモイル)ペンチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラ

ゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ) -4- { [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル} -
 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テト
 5 ラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-
 ヒドロキシプロポキシ) -2-メチルフェニル] メチル} -5-イソプロピル
 -1H-ピラゾールを用い、2- [2-アミノ-2- (メチル) プロピオニル
 アミノ] エタノールの代わりに (S) -2-アミノ-6- (ベンジルオキシカ
 ルボニルアミノ) ヘキサン酸アミドを用いて実施例72と同様の方法で標記化
 10 合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.3-1.45 (2H, m), 1.45-1.7 (4H, m), 1.85-2.0 (2H, m),
 2.28 (3H, s), 2.6-2.85 (3H, m), 3.05-3.15 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7
 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz), 4.95-5.1 (3H, m), 6.61
 15 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.7 (1H, d, J=2.5Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz),
 7.2-7.4 (5H, m)

実施例79

4- [(4- {3- [(S) -5-アミノ-1- (カルバモイル) ペンチルアミ
 ノ] プロポキシ} -2-メチルフェニル) メチル] -3- (β-D-グルコピ
 20 ラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4- [(4- {3- [(S) -5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1- (カ
 ルバモイル) ペンチルアミノ] プロポキシ} -2-メチルフェニル) メチル]
 -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラ
 ザール (0.17 g) のメタノール (4 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素
 25 粉末 (30 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去
 し、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物 (0.13 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.3-1.7 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.6-2.9

(5H, m), 3.08 (1H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=6.1Hz), 5.01 (1H, d, J=7.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 80

5 4-[(4-{3-[(S)-2, 5-ジアミノペンタノイルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに(S)-2, 5-ビス(ベンジルオキシカルボニルアミノ)吉草酸を用いて実施例 13
15 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.35-1.75 (4H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6.9Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.5 (7H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.0Hz), 5.01 (1H, d, J=7.3Hz), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.3Hz), 6.72 (1H, d, J=2.3Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)
20

参考例 40

1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-カルボキシ-2-(メチル)プロピオニル]ピペラジン

ジメチルマロン酸ジエチルエステル (3 g) のエタノール (5 mL) 溶液に、
25 水酸化ナトリウム (0.64 g) の水 (2 mL) 溶液を加えた。室温で5日間
攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に2mol/L塩酸を加え酸性とし、
酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム
で乾燥し、溶媒を減圧下留去してジメチルマロン酸モノエチルエステル (2.

4.3 g)を得た。得られたジメチルマロン酸モノエチルエステル(1 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン(1.38 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.93 g)、トリエチルアミン(1.31 mL)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.4 g)を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1)で精製して1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-エトキシカルボニル-2-(メチル)プロピオニル]ピペラジン(1.77 g)を得た。これをエタノール(5 mL)に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2.93 mL)を加え、55℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に2 mol/L塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標記化合物(0.28 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.48 (6H, s), 3.25-3.7 (8H, m), 5.14 (2H, s), 7.3-7.4 (5H, m)

実施例 81

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(2-{2-メチル-2-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]プロピオニルアミノ}エトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに1-ベ

ンジルオキシカルボニル-4-[2-カルボキシ-2-(メチル)プロピオニル]ピペラジンをを用いて実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.37 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.35-2.9 (5H, m), 3.1-3.75 (13H, m), 3.81 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

参考例41

N, N-ジメチル-N'-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-1, 3-ジアミノプロパン

10 N, N-ジメチル-1, 3-ジアミノプロパン (0.92 g) およびトリエチルアミン (0.95 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製して標記化合物 (1.26 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.7-1.8 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.46 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.15-3.25 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.8-7.85 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

参考例42

3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオン酸メチルエステル

20 グリシンアミド塩酸塩の代わりに3-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を用いて参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.61 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.37 (2H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 5.96 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.7-7.8 (2H, m), 7.85-7.9 (1H, m), 8.1-8.2 (1H, m)

25 参考例43

4-メチル-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオニル]ピペラジン

3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオン酸メチルエステル

- (6.15 g) のエタノール (20 mL) - メタノール (5 mL) 溶液に、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (55 mL) を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を n-ヘキサンおよび酢酸エチルで扱い析出した結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥して 3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオン酸 (5.83 g) を得た。得られた 3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオン酸 (0.5 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (0.35 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 1-メチルピペラジン (0.46 g) を加え、50℃で三日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=40/1) で精製して標記化合物 (0.61 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.25-2.4 (7H, m), 2.61 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.3-3.45 (4H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.1-8.15 (1H, m)

参考例 44

20 4-ベンジル-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンル] ピペラジン

1-メチルピペラジンの代わりに 1-ベンジルピペラジンを用いて参考例 43 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.35-2.45 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.3-3.45 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

参考例 45

4-(2-ヒドロキシエチル)-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニル

アミノ) プロピオニル] ピペラジン

1-メチルピペラジンの代わりに1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いて参考例43と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2.4-2.65 (8H, m), 3.37 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.55-3.7 (4H, m), 7.7-7.75 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.1-8.15 (1H, m)

参考例46

4-(2-アセトキシエチル)-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオニル]ピペラジン

- 10 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオニル]ピペラジン (1.15 g) およびピリジン (1.47 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、無水酢酸 (1.72 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製して標記化合物 (0.38 g) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 2.07 (3H, s), 2.4-2.55 (4H, m), 2.55-2.7 (4H, m), 3.3-3.45 (4H, m),
20 3.55-3.65 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 6.34 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.7-7.75 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.1-8.15 (1H, m)

実施例82

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-{3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-1H-ピラゾール

25

2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドの代わりにN,N-ジメチル-N'-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-1,3-ジアミノプロパンを用いて実施例51と同様の方法で標記化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.29
(3H, s), 2.3-2.4 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.7-2.85 (3H, m), 3.25-3.4
5 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$),
4.95-5.1 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.85
(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

実施例 8 3

10 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-{3-
- [2-(メトキシカルボニル) エチルアミノ] プロポキシ} -2-メチルフ
エニル) メチル] -1H-ピラゾール

2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミ
ドの代わりに3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオン酸メチ
ルエステルを用いて実施例 5 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$),
2.75-2.85 (1H, m), 2.9-3.1 (4H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (6H, m),
3.75-3.85 (1H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.0-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd,
 $J=8.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.73 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

20 実施例 8 4

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-(3-
- {2-[(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] エチルアミノ} プ
ロポキシ) -2-メチルフエニル) メチル] -1H-ピラゾール

2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミ
25 ドの代わりに4-メチル-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)
プロピオニル] ピペラジンをういて実施例 5 1 と同様の方法で標記化合物を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 2.6 (2H, t, J=6.6Hz), 2.75-2.9 (5H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.5-3.7 (7H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

5 実施例 8 5

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[3-(2-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}エチルアミノ)プロポキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 10 2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドの代わりに4-(2-アセトキシエチル)-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオニル]ピペラジンをを用いて実施例 5 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

- 15 1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=5.1Hz), 2.5-2.55 (4H, m), 2.6 (2H, t, J=6.6Hz), 2.75-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.5-3.7 (9H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=6.0Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz), 6.72 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

20 実施例 8 6

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-({4-(3-{2-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]エチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル)-1H-ピラゾール

- 25 2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドの代わりに4-ベンジル-1-[3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオニル]ピペラジンをを用いて実施例 5 1 と同様の方法で3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-({4-(3-{2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]エチルアミノ}プロポキ

シ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾールを得、ついで 4 - [(4 - {3 - [(S) - 5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - (カルバモイル) ペンチルアミノ] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わ
5 りにこれを用いて実施例 79 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6.6Hz),
2.7-2.9 (9H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m),
3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=6.0Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,
10 J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.72 (1H, d, J=2.3Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 87

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [2 - (2 - ヒ
ドロキシエチルカルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ} - 2 - メチルフェ
ニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 15 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸 (1 g) のテトラヒドロ
フラン (10 mL) 溶液に 1, 1' - カルボニルビス - 1 H - イミダゾール (0.
94 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2 - アミノエタノール
(0.81 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。抽出物を 0.5 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水
20 で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を
n - ヘキサン / 酢酸エチル (2 / 1) 混合溶媒で洗浄し、減圧下乾燥して 2 -
[3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオニルアミノ] エタノール
(0.25 g) を得た。得られた 2 - [3 - (ベンジルオキシカルボニルアミ
ノ) プロピオニルアミノ] エタノール (50 mg) をメタノール (3 mL) に
25 溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で
2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して 2 - (3 - アミノプロ
ピオニルアミノ) エタノール (24 mg) を得た。3 - (2, 3, 4, 6 -
テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - (3

- ーヒドロキシプロポキシ) - 2-メチルフェニル] メチル} - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.81 g) およびトリエチルアミン (0.21 mL) の塩化メチレン (6 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.11 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、
- 5 酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4-({4-[3-(メタンスルホニルオキシ) プロポキシ] - 2-メチルフェニル} メチル) - 1H-ピラゾール (0.89 g) を得た。得られた3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4-({4-[3-(メタンスルホニルオキシ) プロポキシ] - 2-メチルフェニル} メチル) - 1H-ピラゾール (50 mg) のアセトニトリル (1 mL) - エタノール (1 mL) 溶液に、上記の2-(3-アミノプロピオニルアミノ) エタノール (23 mg) およびヨウ化ナトリウム (11 mg) を加え、
- 10 60℃で三日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-[(4-{3-[2-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ} - 2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール (42 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.03 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を
- 15 ODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (18 mg) を得た。
- 20
- 25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:
- 1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.41 (2H, t, J=6.7Hz), 2.7-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (6H, m), 3.57 (2H, t, J=5.7Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,

$J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 88

5 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-(3-ヒドロキシプロピルカルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノエタノールの代わりに3-アミノ-1-プロパノールを用いて実施例 87 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

10 $1.05-1.15$ (6H, m), $1.65-1.75$ (2H, m), $1.9-2.0$ (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.4 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $2.75-2.9$ (5H, m), 3.24 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), $3.25-3.4$ (4H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), $3.6-3.7$ (3H, m), $3.75-3.85$ (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), $4.95-5.05$ (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 89

15 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-(3-{2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]エチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

20 2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 87 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

25 $1.05-1.15$ (6H, m), $1.9-2.0$ (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), $2.75-2.85$ (3H, m), 2.88 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), $3.25-3.4$ (4H, m), $3.55-3.7$ (7H, m), $3.75-3.85$ (1H, m), $3.9-3.95$ (1H, m), 4.0 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), $4.95-5.05$ (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 90

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-(3-{2-[2-ヒ

ドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルカルバモイル]
エチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロ
ピル-1H-ピラゾール

2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパ
 5ンジオールを用いて実施例87と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.4 (2H,
 t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.75-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (7H, m),
 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,
 10 $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例91

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{2-[2-ヒ
ドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]エチルア
ミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1
 15 H-ピラゾール

2-アミノエタノールの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
 を用いて実施例87と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
 20 2.75-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (9H, m), 3.75-3.85 (1H, m),
 4.0 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.2Hz),
 6.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

参考例47

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル
 25 オキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニ
ル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1,2-
 ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-

{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトブロモ- α -D-グルコースの代わりにアセトブロモ- α -D-ガラクトースを用いて参考例17と同様の方法で標記化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.0-2.1 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 3.55-3.7 (3H, m), 4.0-4.1 (3H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.07 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}$, 3.3Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.52 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.2-7.35 (5H, m)

参考例48

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例23と同様の方法で標記化合物を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.95-2.05 (8H, m), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 3.8-3.9 (2H, m), 4.0-4.2 (5H, m), 5.07 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.51 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.6 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

参考例49

3-ベンジルアミノプロピオンアミド

アクリルアミド (32 g) のエタノール (450 mL) 溶液に、ベンジルアミン (59 mL) を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~塩化メチレン/メタノール=50/1) で精製して標記化合物 (73.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.35-2.45 (2H, m), 2.9-2.95 (2H, m), 3.81 (2H, s), 5.15-5.6 (1H, br), 7.2-7.65 (6H, m)

10 実施例 92

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.1 g) およびトリエチルアミン (0.026 mL) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、メタンスルホンクロリド (0.013 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物
- 20 を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-{3-(メタンスルホンロキシ)プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1H-ピラゾール (0.11 g)
- 25 を得た。これをアセトニトリル (2 mL) -メタノール (2 mL) 溶液に溶解し、3-ベンジルアミノプロピオンアミド (46 mg) およびヨウ化ナトリウム (24 mg) を加え、60℃で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝20／1～10／1）で精製して標記化合物（78mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 5 1.05-1.15 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.9-2.0 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.7-2.85 (3H, m), 3.5 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 3.55-3.65 (3H, m), 3.91 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.07 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 3.5Hz), 5.21 (1H, brs), 5.35-5.45 (2H, m), 5.53 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 10 2.4Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.2-7.35 (5H, m), 7.44 (1H, brs)

実施例 93

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル) 15 アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 20 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 92 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 25 1.1-1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 1.9-2.1 (11H, m), 2.25 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.66 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.7-2.9 (3H, m), 3.49 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 3.58 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 3.62 (2H, s), 3.8-3.95 (3H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.29 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 4.0Hz), 5.15-5.3 (4H, m), 5.56 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),

6.52 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.7Hz), 6.62 (1H, d, J=2.7Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2Hz),
7.2-7.35 (5H, m), 7.47 (1H, brs)

実施例 9 4

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-
5 メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-5
-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシ
ルオキシ)-4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチ
ル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピ
10 ル-1H-ピラゾール (75 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に、10%パ
ラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2.5時間攪拌し
た。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して4-[(4-{3-[2-(カルバ
モイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-
(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキ
15 シ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (66 mg) を得た。これをメタ
ノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、
0.03 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.04
mL) を加え減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶
出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (43 mg) を得た。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=6.8Hz),
2.7-2.9 (5H, m), 3.49 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.2Hz), 3.55-3.8 (6H, m), 3.85 (1H,
d, J=3.2Hz), 3.99 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz,
2.5Hz), 6.7 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

25 実施例 9 5

4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]
プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノ
シルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)
 アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-
 1H-ピラゾール (45.3 g) のメタノール (400 mL) 溶液にナトリウ
 ムメトキシド (28%メタノール溶液、2.2 mL) を加え、室温で1時間攪
 拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=5/1~4/1) で精製し、標
 記化合物 (33.2 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 10 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.4 (2H, t, J=6.9Hz),
 2.55-2.65 (2H, m), 2.75-2.85 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m),
 3.75-3.85 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.55 (1H, dd,
 J=8.5Hz, 2.8Hz), 6.62 (1H, d, J=2.8Hz), 6.83 (1H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.35
 (5H, m)

15 参考例 50

(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メタノール

ベンジル 3-ブromopropylエーテルの代わりにベンジルブロミドを用い
 て参考例9と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 20 1.37 (1H, t, J=5.8Hz), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=5.8Hz), 5.06 (2H, s),
 6.79 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz),
 7.25-7.45 (5H, m)

参考例 51

[4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)
 フェニル]メタノール

25

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール (3.62 g) およびトリエチル
 アミン (5.6 mL) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に氷冷下メタン
 スルホニルクロリド (2.93 mL) を加え、室温で1時間攪拌後、不溶物を

- ろ去した。ろ液にN, N-ジメチルホルムアミド (70 mL)、4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.39 g) および炭酸セシウム (23 g) を加え、80℃で12時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) で精製して、4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド (4.58 g) を得た。これをエタノール (70 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.28 g) を氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1) で精製して標記化合物 (4.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.11 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.5-3.65 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.3-7.45 (5H, m)

20 参考例 5 2

4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

- [4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メタノールの代わりに (4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メタノールを用いて参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.04 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m), 3.44 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.25-7.45 (5H,

m)

参考例 5 3

4 - {[(4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)メチル] - 1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラ

5 ラゾール-3-オン

[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メタノールの代わりに
[4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メタノールを用いて参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

10 1.16 (6H, d, J=7.1Hz), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.9-3.05 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.9-4.05 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.0 (2H, s), 6.45-6.55 (2H, m), 7.0 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例 5 4

15 4 - [(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル] - 5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

4 - {[(4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル)メチル] - 1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに 4 - [(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル] - 1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトブromo-α-D-グルコースの代わりに 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-α-D-グルコピラノシルプロミド (Kunz, H.; Harreus, A. Liebig's Ann. Chem. 1982, 41-48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M. R. J. Org. Chem. 1996, 25 61, 9541-9545) を用いて参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.27 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.45-3.6

(2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.8Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.6Hz, 1.8Hz), 5.0 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.37 (1H, t, J=9.5Hz), 5.65 (1H, d, J=7.8Hz), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz), 6.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

5 参考例 5 5

4 - {[4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル} - 5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

- 4 - {[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル} - 1,
 10 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4
 - {[4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル} - 1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラ
 ザール-3-オンを用い、アセトブromo- α -D-グルコースの代わりに2,
 3, 4, 6-テトラ- α -D-グルコピラノシルプロミドを
 15 用いて参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.0-1.2 (42H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m),
 3.5-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.4Hz,
 5.1Hz), 4.19 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.8Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.99 (2H, s),
 20 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.4Hz), 5.66 (1H, d, J=8.0Hz), 6.42 (1H,
 dd, J=8.3Hz, 2.3Hz), 6.47 (1H, d, J=2.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.45
 (5H, m)

参考例 5 6

- 1 - (2-ベンジルオキシエチル) - 4 - {[4-ベンジルオキシ-2-メチル
 25 フェニル]メチル} - 5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

4 - {[4-(3-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル] - 5-イソプロ
 ピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ- α -D-グルコピラ

ノシルオキシ) - 1 H-ピラゾール (2 g) のN, N-ジメチルアセトアミド (36 mL) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (55%, 0.26 g) およびベンジル 2-ブロモエチルエーテル (0.76 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (2回) および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して標記化合物 (0.89 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 1.0-1.2 (42H, m), 2.28 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.52 (1H, d, $J=17.0\text{Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=17.0\text{Hz}$), 3.75-3.85 (3H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 4.46 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.99 (2H, s), 5.1-5.2 (2H, m), 5.34 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.6 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.73 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.2-7.45 (10H, m)

15 参考例 5 7

4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

ベンジル 2-ブロモエチルエーテルの代わりにベンジル 3-ブロモプロピルエーテルを用いて参考例 5 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.03 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.9-3.0 (1H, m), 3.45-3.6 (4H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.95-4.1 (3H, m), 4.12 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 1.9Hz), 4.51 (2H, s), 5.0 (2H, s), 5.1-5.2 (2H, m), 5.33 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

参考例 5 8

4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-1H-ピラゾール

- 4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロ
ピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラ
5 ノシルオキシ)-1H-ピラゾール (5 g) をテトラヒドロフラン (18 mL)
に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (500 mg) を加え、水素雰囲気下室
温で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合
物 (4.45 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 10 1.0-1.2 (42H, m), 2.24 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-3.9
(1H, m), 4.09 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz),
4.6 (1H, s), 5.15-5.25 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.2Hz), 5.65 (1H, d, J=8.0Hz),
6.5 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz), 6.61 (1H, d, J=2.9Hz), 6.78 (1H, d, J=8.3Hz)

参考例 59

- 15 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)
メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイ
ル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロ
ピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラ
20 ノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに1-(2-ベンジルオキシエチ
ル)-4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソ
プロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコ
ピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて参考例 58 と同様の方法で標
記化合物を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.0-1.2 (42H, m), 2.26 (3H, s), 2.9-3.0 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=17.0Hz),
3.55 (1H, d, J=17.0Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.15 (4H,
m), 4.61 (1H, s), 5.15-5.25 (2H, m), 5.35 (1H, t, J=9.4Hz), 5.53 (1H, d,

J=8.1Hz), 6.48 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz), 6.61 (1H, d, J=2.7Hz), 6.67 (1H, d, J=8.4Hz)

参考例 60

5 4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

10 4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて参考例58と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

15 1.03 (9H, s), 1.05-1.15 (24H, m), 1.19 (9H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.9-3.0 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=17.3Hz), 3.54 (1H, d, J=17.3Hz), 3.6-3.7 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.93 (1H, t, J=6.4Hz), 4.1-4.2 (3H, m), 4.22 (1H, dd, J=12.6Hz, 1.7Hz), 4.51 (1H, s), 5.15-5.25 (2H, m), 5.35 (1H, t, J=9.4Hz), 5.52 (1H, d, J=8.1Hz), 6.48 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.61 (1H, d, J=2.4Hz),
20 6.66 (1H, d, J=8.3Hz)

参考例 61

4-[[4-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

25 4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[[4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル]-5

ーイソプロピルー3ー(2, 3, 4, 6ーテトラーOーピバロイルーβ-Dーグルコピラノシルオキシ)ー1Hーピラゾールを用いて参考例58と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 5 1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.5Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (2H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.14 (1H, brs), 5.15-5.3 (2H, m), 5.3-5.4 (1H, m), 5.65 (1H, d, J=8.1Hz), 6.22 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.3Hz), 6.37 (1H, d, J=2.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.2Hz)

10 参考例62

4ー{[4ー(3ークロロプロポキシ)ー2ーメチルフェニル]メチル}ー5ーイソプロピルー3ー(2, 3, 4, 6ーテトラーOーピバロイルーβ-Dーグルコピラノシルオキシ)ー1Hーピラゾール

- 4ー[(4ーヒドロキシー2ーメチルフェニル)メチル]ー5ーイソプロピル
15ー3ー(2, 3, 4, 6ーテトラーOーピバロイルーβ-Dーグルコピラノシルオキシ)ー1Hーピラゾール (8.58 g)、1ーブロモー3ークロロプロパン (2.85 mL) およびテトラ (nーブチル) アンモニウムブロミド (1.86 g) のテトラヒドロフラン (43 mL) 溶液に5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.76 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1 mol/L塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を1 mol/L塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をnーヘキサン (15 mL)ージイソプロピルエーテル (5 mL) に還流下溶解した。溶液を室温に戻しnーヘキサン (25 mL) を加え、析出した結晶をろ取した。結晶をnーヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥
20して標記化合物 (6.06 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.0-1.2 (42H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.7Hz), 3.53 (1H, d, J=16.7Hz), 3.73 (2H, t, J=6.4Hz), 3.8-3.9

(1H, m), 4.05 (2H, t, J=5.9Hz), 4.11 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.7Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz), 5.15-5.3 (2H, m), 5.3-5.4 (1H, m), 5.65 (1H, d, J=8.1Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz), 6.68 (1H, d, J=2.7Hz), 6.83 (1H, d, J=8.4Hz)

5 参考例 6 3

4- {[4-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 10 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(0.69g)、1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.22mL)およびテトラ(n-ブチル)アンモニウムブロミド(0.14g)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液に
- 15 5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.43mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して標記化合物(0.56g)を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.0-1.2 (42H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.9-3.0 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.9Hz), 3.57 (1H, d, J=16.9Hz), 3.73 (2H, t, J=6.2Hz), 3.75-4.0 (4H, m), 4.0-4.15 (6H, m), 5.15-5.25 (2H, m), 5.35 (1H, t, J=9.6Hz), 5.54 (1H, d, J=8.1Hz), 6.56 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.69 (1H, d, J=2.5Hz),
- 25 6.72 (1H, d, J=8.5Hz)

参考例 6 4

4- {[4-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テ

トラーオーピバロイルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

- 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4 - [(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラーオーピバ
 5 ロイルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに4
 - [(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル] - 1 - (3-ヒドロキシ
 プロピル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラーオーピバロ
 イルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて参考例
 6 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.02 (9H, s), 1.05-1.15 (24H, m), 1.19 (9H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.15-2.25
 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.9-3.0 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.9Hz), 3.55 (1H,
 d, J=16.9Hz), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=6.3Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.96
 (1H, t, J=6.4Hz), 4.05 (2H, t, J=5.9Hz), 4.1-4.2 (3H, m), 4.23 (1H, dd,
 15 J=12.6Hz, 1.7Hz), 5.15-5.25 (2H, m), 5.35 (1H, t, J=9.4Hz), 5.52 (1H, d,
 J=8.1Hz), 6.55 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz), 6.69 (1H, d, J=2.6Hz), 6.71 (1H,
 d, J=8.4Hz)

参考例 6 5

- 4 - {[4 - (3-クロロプロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ-4H-ピラン-
 20 4-イルオキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4,
 6-テトラーオーピバロイルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピ
 ラゾール

- 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4 - [(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラーオーピバ
 25 ロイルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに4
 - {[4-ヒドロキシ-2 - (テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)
 フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラー
 オーピバロイルーβ-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールを用い

て参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m),
2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.73 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H,
5 m), 3.9-4.1 (4H, m), 4.13 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 4.8Hz), 4.19 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$,
1.9Hz), 4.4-4.55 (1H, m), 5.15-5.3 (2H, m), 5.3-5.4 (1H, m), 5.66 (1H, d,
 $J=8.1\text{Hz}$), 6.34 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.41 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86 (1H,
d, $J=8.4\text{Hz}$)

参考例 6 6

10 3-〔N-ベンジルオキシカルボニル-N-(3-ブロモプロピル)アミノ〕 プロピオンアミド

アクリルアミド (2 g) のエタノール (30 mL) 溶液に、3-アミノ-1-
-プロパノール (3.23 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物
を減圧下濃縮後、残渣にテトラヒドロフラン (30 mL) およびN-(ベンジ
15 ルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド (14 g) を加え、室温で一晩攪
拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および
飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタ
ノール=40/1~20/1~5/1) で精製して3-〔N-ベンジルオキシ
20 カルボニル-N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ〕プロピオンアミド (3.
51 g) を得た。得られた3-〔N-ベンジルオキシカルボニル-N-(3-
ヒドロキシプロピル)アミノ〕プロピオンアミド (0.5 g) および四臭化炭
素 (0.65 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、氷冷下トリフェニルホス
フィン (1.03 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注
25 ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸
ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4~塩化メチレン
/メタノール=10/1) で精製して標記化合物 (0.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 3.35-3.5 (4H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$),
5.12 (2H, s), 7.25-7.45 (5H, m)

実施例 9 6

5 4-[(4-{3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2-カルバモイル
エチル) アミノ] プロポキシ}-2-メチルフェニル) メチル]-5-イソプ
ロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピ
ラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル]-5-イソプロピル
10 -3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシ
ルオキシ)-1H-ピラゾール (0.4 g)、3-[N-ベンジルオキシカルボ
ニル-N-(3-プロモプロピル) アミノ] プロピオンアミド (0.28 g)
およびテトラ(n-ブチル) アンモニウムブロミド (87 mg) の塩化メチレ
ン (4 mL) 溶液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.32 mL) を
15 加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチ
ルエーテルで抽出した。抽出物を 1 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水で洗
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/
3~1/6) で精製して標記化合物 (0.42 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.0-1.2 (42H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.4-2.55 (2H, m),
2.75-2.85 (1H, m), 3.45-3.65 (6H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.08 (1H, dd,
 $J=12.5\text{Hz}$, 1.9Hz), 4.16 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 4.4Hz), 4.95-5.2 (4H, m),
5.35-5.45 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.45-6.75 (2H, m), 6.8 (1H, d,
25 $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

実施例 9 7

4-[(4-{3-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2-カルバモイル
エチル) アミノ] プロポキシ}-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イ

ルオキシ) フェニル] メチル} - 5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-
テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾ
ール

- 4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル
5 - 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシ
ルオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-ヒドロキシ-2-(テト
ラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル} - 5-イソプ
ロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピ
ラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて実施例96と同様の方法で標記
10 化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.0-1.2 (42H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.15 (4H, m), 2.4-2.55 (2H, m),
2.85-2.95 (1H, m), 3.35-3.65 (8H, m), 3.85-4.0 (5H, m), 4.11 (1H, dd,
J=12.5Hz, 1.9Hz), 4.18 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.4Hz), 4.45-4.6 (1H, m),
15 5.05-5.2 (4H, m), 5.35-5.4 (1H, m), 5.57 (1H, d, J=8.2Hz), 6.2-6.6 (2H,
m), 6.8 (1H, d, J=8.4Hz), 7.2-7.45 (5H, m)

実施例98

- 4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル) アミノ]
プロポキシ} - 2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-3-(2,
20 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -
1H-ピラゾール

- 4-[(4-(3-クロロプロポキシ) - 2-メチルフェニル) メチル] - 5-
イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-
グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール (1.34 g)、3-ベンジルア
25 ミノプロピオンアミド (0.73 g)、ヨウ化ナトリウム (0.24 g)、エタ
ノール (6 mL) およびアセトニトリル (6 mL) の混合物を70℃で二日間
攪拌した。反応混合物にヨウ化ナトリウム (0.2 g) を加え、75℃でさら
に24時間攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで

抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／5～塩化メチレン／メタノール＝15／1）で精製して標記化合物（0.97g）

5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.4 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$),
2.62 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.75-2.9 (3H, m), 3.52 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.56 (1H,
d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.62 (2H, s), 3.85-3.95 (3H, m), 4.08 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$,
10 1.8Hz), 4.16 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 4.4Hz), 5.05-5.2 (2H, m), 5.35-5.45 (1H,
m), 5.58 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.61 (1H, d,
 $J=2.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15-7.35 (5H, m)

実施例 99

4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]
15 プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)
-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -
D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-5
-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-
20 グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-(3-ク
ロロプロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ヒドロキシエ
チル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル
- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて実施例 98
と同様の方法で標記化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.4 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$),
2.62 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.8 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.05-3.15 (1H, m), 3.5-3.65
(4H, m), 3.8-3.95 (5H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 5.36 (1H, t,

J=9.5Hz), 5.59 (1H, d, J=7.8Hz), 6.5 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 6.62 (1H, d, J=2.7Hz), 6.7 (1H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.4 (5H, m)

実施例 100

4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 4-{[4-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-{[4-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて実施例 98と同様の方法で標記化合物を得た。

- 15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.0-1.2 (42H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.4 (2H, t, J=7.0Hz), 2.62 (2H, t, J=7.0Hz), 2.8 (2H, t, J=7.0Hz), 3.0-3.1 (1H, m), 3.5-3.65 (6H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 5.37 (1H, t, J=9.4Hz), 5.6 (1H, d, J=7.7Hz), 6.5 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz), 6.62 (1H, d, J=2.6Hz), 6.67 (1H, d, J=8.4Hz), 7.15-7.35 (5H, m)

実施例 101

4-{[4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 4-{[4-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-{[4-(3-ク

ロロプロボキシ) - 2 - (テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル) メチル} - 5 - イソプロピル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-
 ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールを用い、
 3-ベンジルアミノプロピオンアミドの代わりに2-アミノ-2-メチルプロ
 5 ピオンアミドを用いて実施例98と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.2 (42H, m), 1.32 (6H, s), 1.7-1.85 (2H, m), 1.85-2.1 (4H, m), 2.69
 (2H, t, J=7.0Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.53 (1H, d, J=16.6Hz), 3.55-3.7 (3H,
 m), 3.85-4.05 (5H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.6Hz), 4.18 (1H, dd,
 10 J=12.4Hz, 4.3Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 5.05-5.2 (2H, m), 5.3-5.4 (1H, m),
 5.56 (1H, d, J=8.2Hz), 6.38 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 6.53 (1H, d, J=2.2Hz),
 6.81 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例102

4 - [(4 - {3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロボキシ} - 2 -
 15 メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-3 - (2, 3, 4, 6-テト
ラー-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール
 4 - [(4 - {3 - [N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル) アミノ]
 プロボキシ} - 2-メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-3 - (2,
 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -
 20 1H-ピラゾール (0.96 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に10%
 パラジウム炭素粉末 (0.1 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。
 不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物 (0.87 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.2 (42H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.43 (2H, t, J=6.8Hz),
 25 2.75-2.9 (5H, m), 3.53 (1H, d, J=16.4Hz), 3.56 (1H, d, J=16.4Hz), 3.9-4.05
 (3H, m), 4.08 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.8Hz), 4.16 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.4Hz),
 5.05-5.2 (2H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.59 (1H, dd,
 J=8.4Hz, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 103

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 5 4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて実施例102と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

- 15 1.05-1.2 (42H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=6.9Hz), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 2.85 (2H, t, J=6.9Hz), 3.05-3.2 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=16.8Hz), 3.61 (1H, d, J=16.8Hz), 3.8-4.2 (9H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 5.37 (1H, t, J=9.4Hz), 5.59 (1H, d, J=8.0Hz), 6.56 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.65-6.75 (2H, m)

20 実施例 104

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 25 4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カル

ルバモイルエチル) アミノ} プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 102 と同様の方法で標記化合物を得た。

5 ^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.9-2.05 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.0-3.15 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.85-4.2 (7H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 5.37 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 5.6 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.65-6.75 (2H, m)

10 実施例 105

4 - {[4 - {3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ} プロポキシ} - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

15 4 - {[4 - {3 - [N - ベンジル - N - (2 - カルバモイルエチル) アミノ} プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - {[4 - {3 - [N - ベンジルオキシカルボニル - N - (2 - カルバモイルエチル) アミノ} プロポキシ} - 2 - (テトラヒ
20 ドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 102 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

25 1.0-1.2 (42H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.35 (4H, m), 3.54 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 3.55-3.7 (3H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.05-4.15 (3H, m), 4.19 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 4.4Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 5.05-5.2 (2H, m), 5.35-5.45 (1H,

m), 5.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.43 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.64 (1H, d, J=2.3Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 106

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.3 g) のメタノール (6 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.25 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール) で精製することにより標記化合物 (0.16 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.9-2.05 (4H, m), 2.3 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=6.8Hz), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 2.84 (2H, t, J=6.8Hz), 3.0-3.15 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.8 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.1Hz), 3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 4.11 (2H, t, J=7.2Hz), 5.03 (1H, d, J=7.6Hz), 6.6 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 6.72 (1H, d, J=2.6Hz), 6.74 (1H, d, J=8.3Hz)

実施例 107

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて合成した。

ルバモイル) エチルアミノ} プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 106 と同様の方法で標記化合物を得た。

5 ^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.05-3.2 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.79 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.2Hz), 3.85 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.6 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 108

4 - {[4 - {3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ} プロポキシ} - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル} - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - {[4 - {3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ} プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - {[4 - {3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ} プロポキシ} - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 106 と同様の方法で標記化合物を得た。

25 ^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.7-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 4.5-4.65 (1H,

m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.4 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 6.53 (1H, d, J=2.0Hz), 6.9 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 109

- 4-{[4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル}-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール
- 4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-{[4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて実施例106と同様の方法で標記化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.1 (4H, m), 2.43 (2H, t, J=6.8Hz), 2.79 (2H, t, J=7.0Hz), 2.8-2.95 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 6.9 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 110

- 4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール
- 4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (1.25 g) のメタノール (13 mL) 溶液にナトリウム

メトキシド（28%メタノール溶液、0.25mL）を加え、50℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1～5／1）で精製し、標記化合物（0.5g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.4 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.55-2.65 (2H, m), 2.75-2.85 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.92 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.8Hz), 6.62 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15-7.35

10 (5H, m)

実施例 111

4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.5g) をメタノール (8mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.1g) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣の一部 (0.1g) をメタノール (1mL) - 酢酸エチル (1.5mL) 混合溶媒に溶解し、種晶を加え三日間室温で攪拌した。析出した結晶をろ取し、メタノール／酢酸エチル (2／3) 混合溶媒で洗浄後、減圧下乾燥して標記化合物 (85mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

25 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.7-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

融点：191～193℃

実施例112

4-[(4-{(S)-3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコ
ピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル
 -3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシ
 ルオキシ)-1H-ピラゾール (0.3 g) および炭酸カリウム (84 mg)
 のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 懸濁液に、(S)-1-(p-トル
 10 エンスルホニルオキシ)-2, 3-エポキシプロパン (0.1 g) および触媒
 量のフッ化セシウムを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アン
 モニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナト
 リウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒
 を減圧下留去した。残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、3-ベンジルアミ
 15 ノプロピオンアミド (0.14 g) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合
 物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：
 n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2～塩化メチレン/メタノール=10/1)
 で精製して4-[(4-{(S)-3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイル
 エチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]
 20 -5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-
 D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.23 g) を得た。こ
 れをメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.1 g)
 を加え、水素雰囲気下室温で四日間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下
 濃縮した。残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2
 25 8%メタノール溶液、0.085 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応
 混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶
 媒：メタノール) および逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CA
 PCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20×50 mm,

流速 30 mL / 分リニアグラジェント, 水 / メタノール = 90 / 10 ~ 10 / 90) で順次精製して標記化合物 (23 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.65-2.95 (5H, m),
 5 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.9 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$),
 3.95-4.05 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.74
 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 113

4 - [(4 - {(R) - 3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] - 2 - ヒド
 10 ロキシプロボキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコ
ピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H-ピラゾール

(S) - 1 - (p-トルエンスルホニルオキシ) - 2, 3-エポキシプロパ
 ンの代わりに (R) - 1 - (p-トルエンスルホニルオキシ) - 2, 3-エポ
 キシプロパンを用いて実施例 112 と同様の方法で標記化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.65-2.95 (5H, m),
 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.9 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$),
 4.0-4.05 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.74
 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

20 参考例 67

3-ベンジルアミノプロピオン酸ベンジルエステル

アクリル酸ベンジルエステル (2 g) のエタノール (15 mL) 溶液にベン
 ジルアミン (1.75 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧
 下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキ
 25 サン / 酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 1) で精製して標記化合物 (2.91 g) を
 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.59 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.79 (2H, s), 5.13 (2H, s),

7.2-7.4 (10H, m)

実施例 114

4- {[4- (3- {2- [(S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル
カルバモイル] エチルアミノ} プロポキシ) -2-メチルフェニル] メチル}
5 -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラ
ゾール

- 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) -4- {[4- (3-ヒドロキシプロポキシ) -2-メチルフェニル]
メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (1 g) およびトリエチルア
10 ミン (0.29 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、メタンスルホニル
クロリド (0.13 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.
5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食
塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3- (2,
3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -5
15 -イソプロピル-4- ([4- {3- (メタンスルホニルオキシ) プロポキシ}
-2-メチルフェニル] メチル) -1H-ピラゾール (1.12 g) を得た。
これをアセトニトリル (7 mL) -エタノール (7 mL) に溶解し、3-ベン
ジルアミノプロピオン酸ベンジルエステル (1.27 g) およびヨウ化ナトリ
ウム (240 mg) を加え、60℃で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注
20 ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸
ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1~20/1)
で精製して3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピ
ラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [N-ベンジル-N- (2-ベンジロ
25 キシカルボニルエチル) アミノ] プロポキシ} -2-メチルフェニル) メチル]
-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (1.3 g) を得た。これをメタノ
ール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.65 g) を加え、
水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して3

- (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - ({4 - [3 - (2-カルボキシエチルアミノ) プロポキシ] - 2-メチルフェニル} メチル) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.95 g) を得た。これを1, 4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (0.45 g) および水 (10 mL) を加え、15分間攪拌した。反応混合物にベンジルオキシカルボニルクロリド (0.23 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にベンジルオキシカルボニルクロリド (0.23 mL) を追加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3 - (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2-カルボキシエチル) アミノ] プロポキシ} - 2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.86 g) を得た。得られた3 - (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2-カルボキシエチル) アミノ] プロポキシ} - 2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.17 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にL-セリンアミド塩酸塩 (37 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (30 mg)、1-エチル-3 - (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (77 mg) およびトリエチルアミン (0.11 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 20/1 ~ 10/1) で精製して3 - (2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - ({4 - [3 - (N-ベンジルオキシカルボニル-N-{2 - [(S) - 1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチルカルバモイル] エチル} アミノ) プロポキシ] - 2-メチルフェニル} メチル)

5 -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (81mg) を得た。これをメタノール (5mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (10mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール (4mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.02mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (38mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

10 1.0-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.4-2.55 (2H, m), 2.7-2.95 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.85 (6H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.2Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 115

15 4-[(4-{3-[2-(カルバモイルメチルカルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

L-セリンアミド塩酸塩の代わりにグリシンアミド塩酸塩を用いて実施例 114 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.7-2.85 (3H, m), 2.88 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (3H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.0-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 116

25 4-{[4-(3-{2-[(S)-1-(カルバモイル)エチルカルバモイル]エチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

L-セリンアミド塩酸塩の代わりにL-アラニンアミド塩酸塩を用いて実施

例 1 1 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s),
 2.35-2.5 (2H, m), 2.7-2.9 (5H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m),
 5 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.32 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.95-5.05
 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.85 (1H,
 d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 1 1 7

4 - {[4 - (3 - {2 - [(S) - 5 - アミノ - 1 - (カルバモイル) ペンチ
 10 ルカルバモイル] エチルアミノ} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル}
 - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラ
 ゴール

L-セリンアミド塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノ - 6 - (ベンジルオ
 キシカルボニルアミノ) ヘキサ酸アミド塩酸塩を用いて実施例 1 1 4 と同様
 15 の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.25-2.0 (8H, m), 2.29 (3H, s), 2.35-2.55 (2H, m), 2.63
 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.7-2.95 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m),
 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.25-4.35 (1H, m), 4.95-5.05 (1H,
 20 m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.2Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.84 (1H, d,
 $J=8.4\text{Hz}$)

参考例 6 8

3 - アミノ - 2, 2 - ジ (メチル) プロピオン酸ベンジルエステル

3 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパノール (5 g) のメタノール (5
 25 0 mL) 溶液にジ tert - ブチルジカーボネート (12.7 g) を加え、室
 温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣 (固体) を n - ヘキサ
 ン - ジエチルエーテルで扱いろ取し、n - ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥して 3
 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロパ

- ノール (7.48 g) を得た。これに四塩化炭素 (40 mL)、アセトニトリル (40 mL) および水 (48 mL)、過ヨウ素酸ナトリウム (38.8 g) および三塩化ルテニウム・n水和物 (1 g) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、水層を分取した。水層を 2 mol/L 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジ(メチル)プロピオン酸 (2.78 g) を得た。これを N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3.54 g) およびベンジルブロミド (2.28 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジ(メチル)プロピオン酸ベンジルエステル (2.72 g) を得た。これに塩酸 (4 mol/L 1,4-ジオキサン溶液、10 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標記化合物 (1.61 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.09 (6H, s), 1.35-1.7 (2H, br), 2.63 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.25-7.45 (5H, m)

実施例 118

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{{4-(3-
-{{2-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-(メチル)プロピルア
ミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル}-1H-ピラゾール
3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル

- オキシ) - 4 - {[4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (1 g) およびトリエチルアミン (0.25 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.13 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5
- 5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ([4 - {3 - (メタンスルホニルオキシ) プロポキシ} - 2 - メチルフェニル]メチル) - 1H - ピラゾール (1.12 g) を得た。
- 10 得られた3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ([4 - {3 - (メタンスルホニルオキシ) プロポキシ} - 2 - メチルフェニル]メチル) - 1H - ピラゾール (0.36 g) を2 - プロパノール (2 mL) - アセトニトリル (2 mL) に溶解し、3 - アミノ - 2, 2 - ジ (メチル) プロピオン酸ベンジルエステル (0.26
- 15 g) およびヨウ化ナトリウム (75 mg) を加え、60℃で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン/酢酸エチル = 1/5 ~ 塩化メチレン/メタノール = 20/1) で精製して3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (メチル) プロピルアミノ]プロポキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.35 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、10%
- 20 パラジウム炭素粉末 (0.1 g) を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [2 - カルボキシ - 2 - (メチル) プロピルアミノ]プロポキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.31 g) を得た。これ
- 25

- をテトラヒドロフラン（4 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.094 mL）およびN-（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（64 mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=20/1）で精製して3-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-（{[4-（3-（N-ベンジルオキシカルボニル-N-（2-カルボキシ-2-（メチル）プロピル）アミノ）プロポキシ）-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール（0.3 g）を得た。得られた3-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-（{[4-（3-（N-ベンジルオキシカルボニル-N-（2-カルボキシ-2-（メチル）プロピル）アミノ）プロポキシ）-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール（0.1 g）のN,
- 15 N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液に1-ベンジルピペラジン（26 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（17 mg）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（44 mg）およびトリエチルアミン（0.064 mL）を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、
- 20 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=40/1）で精製して3-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-（{[4-（3-（N-ベンジルオキシカルボニル-N-（2-（4-ベンジルピペラジン-1-イル）カルボニル-2-（メチル）プロピル）アミノ）プロポキシ）-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール（45 mg）を得た。これをテトラヒドロフラン（4 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（20 mg）を加え、水素雰囲気下
- 25 室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノール（2 mL）を加え、水素雰囲気

下室温で5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール(2 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.02 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)および

5 逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ m, 120 Å, 20×50 mm, 流速30 mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10~10/90)で順次精製して標記化合物(12 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 10 1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.65-2.9 (9H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.5-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 119

- 15 4- {[4-(3-{2-[(S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチルカルバモイル]-2-(メチル)プロピルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

1-ベンジルピペラジンの代わりにL-セリンアミド塩酸塩を用いて実施例

- 20 118と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.05-1.15 (6H, m), 1.17 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.7 (2H, s), 2.75-2.85 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.76 (1H, dd, $J=11.1\text{Hz}$, 4.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.0 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.35-4.4 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
- 25

実施例 120

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4- {[4-(3

－ { 2－ [(4－メチルピペラジン－1－イル) カルボニル] － 2－ (メチル) プロピルアミノ } プロポキシ) － 2－メチルフェニル) メチル} － 1 H－ピラゾール

1－ベンジルピペラジンの代わりに1－メチルピペラジンを用いて実施例 1 5 1 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.3-2.45 (4H, m), 2.6-2.85 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 1 2 1

3－ (β-D-グルコピラノシルオキシ) － 4－ [(4－ { 3－ [2－ { (4－ (2－ヒドロキシエチル) ピペラジン－1－イル) カルボニル} － 2－ (メチル) プロピルアミノ } プロポキシ) － 2－メチルフェニル) メチル] － 5－イソプロピル－1 H－ピラゾール

1－ベンジルピペラジンの代わりに1－(2－ヒドロキシエチル) ピペラジンを用いて実施例 1 1 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.4-2.55 (6H, m), 2.65-2.85 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (9H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 5.0-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.9Hz), 6.71 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

参考例 6 9

3－アミノ－3－メチル酪酸ベンジルエステル

25 3, 3－ジメチルアクリル酸 (1. 3 g) および炭酸カリウム (2. 0 7 g) のN, N－ジメチルホルムアミド (1 5 mL) 懸濁液に、ベンジルブロミド (1. 1 9 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を2-プロパノール (20 mL) に溶解し、-15℃でアンモニアガスを飽和になるまで吹き込み、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=15/1~7/1) で精製し、標記化合物 (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.08 (6H, s), 1.78 (2H, brs), 2.38 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.3-7.4 (5H, m)

実施例 122

10 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (1 g) およびヨウ化ナトリウム (0.27 g) のアセトニトリル (5 mL) 混合物を10時間加熱還流した。反応混合物を60℃まで冷却し、3-アミノ-3-メチル酪酸ベンジルエステル (0.31 g) の2-プロパノール (5 mL) 溶液を加え、55℃で6日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して4-[(4-{3-[2-ベンジルオキシカルボニル-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.63 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (65 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減

5 圧下濃縮して4-[(4-{3-[2-カルボキシ-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル
 -3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(0.52g)を得た。得られた4-[(4-{3-
 10 -[2-カルボキシ-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テ
 トラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(0.1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に1-(2-
 ヒドロキシエチル)ピペラジン(19mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾ
 ール(17mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボ
 ジイミド塩酸塩(43mg)およびトリエチルアミン(0.062mL)を加
 え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し
 た。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶
 媒を減圧下留去した。残渣をメタノール(3mL)に溶解し、ナトリウムメト
 15 キシド(28%メタノール溶液、0.1mL)を加え、50℃で一晩攪拌した。
 反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶
 出溶媒:メタノール)および逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製
 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5μm, 120Å, 20×50
 mm, 流速30mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10
 20 ~10/90)で順次精製して標記化合物(13mg)を得た。

MS (ESI, m/z): 678 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.18 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H,
 t, J=5.0Hz), 2.45-2.55 (6H, m), 2.71 (2H, t, J=7.0Hz), 2.75-2.9 (1H, m),
 25 3.25-3.4 (4H, m), 3.5-3.75 (9H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz),
 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz),
 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例123

4- {[4- (3- {2- [(S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル
カルバモイル]-1, 1-ジ(メチル)エチルアミノ} プロポキシ)-2-メ
チルフェニル] メチル}-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イ
ソプロピル-1H-ピラゾール

- 5 1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにL-セリンアミド塩酸塩を用いて実施例122と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 652 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

- 1.05-1.15 (6H, m), 1.19 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.2-2.5 (5H, m), 2.7-2.95
10 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.9 (6H, m), 4.01 (2H, t, J=6.1Hz),
4.35-4.45 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.3Hz), 6.72
(1H, d, J=2.3Hz), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz)

実施例124

- 4- {[4- (3- {2- [(S)-5-アミノ-1-(カルバモイル)ペンチ
15 ルカルバモイル]-1, 1-ジ(メチル)エチルアミノ} プロポキシ)-2-
メチルフェニル] メチル}-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-
イソプロピル-1H-ピラゾール

- 1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに2-アミノ-6-(ベン
ンジルオキシカルボニルアミノ) ヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例12
20 2と同様の方法で4- {[4- (3- {2- [(S)-5-ベンジルオキシカル
ボニルアミノ-1-(カルバモイル)ペンチルカルバモイル]-1, 1-ジ(メ
チル)エチルアミノ} プロポキシ)-2-メチルフェニル] メチル}-3-(β
-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを得、
ついで4- [(4- {3- [(S)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1
25 - (カルバモイル)ペンチルアミノ} プロポキシ)-2-メチルフェニル] メ
チル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H
-ピラゾールの代わりにこれを用いて実施例79と同様の方法で標記化合物を
得た。

MS (ESI, m/z) : 693 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.17 (6H, s), 1.25-1.85 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m),
2.2-2.45 (5H, m), 2.55-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m),
5 3.75-3.85 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=5.8Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 4.95-5.05 (1H,
m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.72 (1H, d, J=2.3Hz), 6.85 (1H, d,
J=8.4Hz)

実施例 125

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{{4-(3-
10 -{2-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル}-1H-ピラゾール

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりに1-ベンジルピペラジンを用いて実施例122と同様の方法で4-{{4-(3-{2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル}-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを得、ついで4-[(4-{3-[(S)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(カルバモイル)ペンチルアミノ}プロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに
20 これを用いて実施例79と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 634 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.19 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, s), 2.6-2.9 (7H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.4-3.55 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m),
25 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz)

参考例 70

3-アミノ酪酸アミド

- 3-アミノ酪酸 (0.52 g)、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物にベンジルオキシカルボニルクロリド (1.07 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (固体) を n-ヘキサンで扱い、結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥して 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸 (0.59 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (0.59 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 28% アンモニア水溶液 (5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、不溶物をろ取し、水およびジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸アミド (0.54 g) を得た。得られた 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸アミド (76 mg) をメタノール (3 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物 (32 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.14 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.2-2.35 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m)

参考例 7 1

20 3-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

3-アミノ酪酸の代わりに 3-アミノ-2-メチルプロピオン酸を用いて参考例 7 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.13 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.4-2.5 (1H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.8-2.9 (1H, m)

25 参考例 7 2

3-アミノ-2, 2-ジ (メチル) プロピオンアミド

3-アミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノール (2 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に N- (ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシン

- イミド (7.25 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1) で精製して 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノール (4.6 g) を得た。これに四塩化炭素 (40 mL)、アセトニトリル (40 mL) および水 (48 mL)、過ヨウ素酸ナトリウム (11.6 g) および三塩化ルテニウム (0.2 g) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に過ヨウ素酸ナトリウム (11.6 g) および三塩化ルテニウム (0.2 g) を追加し、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を飽和炭酸カリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を 2 mol/L 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2, 2-ジ (メチル) プロピオン酸 (3.6 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解し、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (3.39 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に 28% アンモニア水溶液 (25 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2, 2-ジ (メチル) プロピオンアミド (3.35 g) を得た。得られた 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2, 2-ジ (メチル) プロピオンアミド (0.13 g) をメタノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物 (61 mg) を得た。

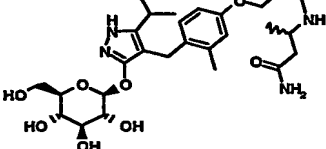
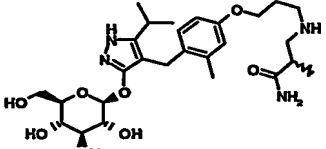
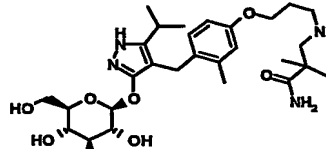
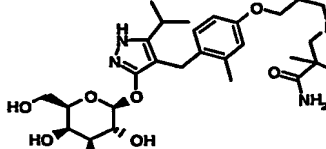
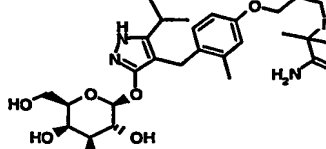
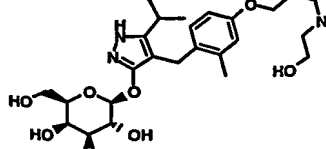
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.0 (6H, s), 1.4-2.0 (2H, br), 2.52 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 7.36 (1H, brs)

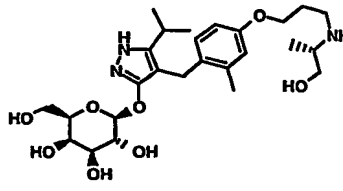
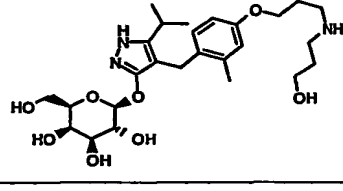
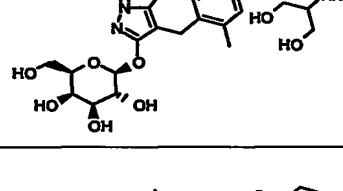
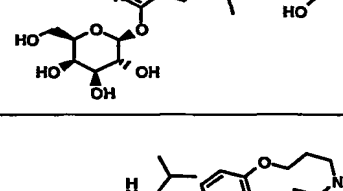
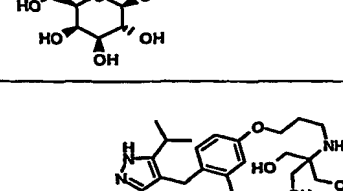
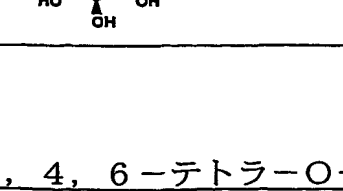
実施例 126 ~ 137

対応する原料物質を用いて実施例 57 または実施例 72 と同様の方法で表 1 ~ 2 に記載の化合物を得た。

[表 1]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例 126		1.05-1.2 (9H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.25 (1H, dd, $J=14.6\text{Hz}$, 6.5Hz), 2.29 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J=14.6\text{Hz}$, 6.5Hz), 2.7-2.9 (3H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例 127		1.05-1.2 (9H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.5-2.65 (2H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)
実施例 128		1.05-1.15 (6H, m), 1.17 (6H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.75-2.85 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例 129		1.05-1.15 (6H, m), 1.16 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.7-2.85 (3H, m), 3.49 (1H, dd, $J=9.7\text{Hz}$, 3.2Hz), 3.55-3.8 (6H, m), 3.85 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例 130		1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 3.49 (1H, dd, $J=9.7\text{Hz}$, 3.2Hz), 3.55-3.8 (6H, m), 3.84 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 4.01 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例 131		1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.85 (5H, m), 3.49 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 3.6Hz), 3.55-3.8 (8H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

[表 2]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例132		1.03 (3H, d, J=6.4Hz), 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.95 (4H, m), 3.38 (1H, dd, J=10.6Hz, 7.3Hz), 3.45-3.8 (8H, m), 3.84 (1H, d, J=3.3Hz), 3.9-4.1 (2H, m), 5.03 (1H, d, J=8.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)
実施例133		1.05-1.15 (6H, m), 1.65-1.8 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.85 (5H, m), 3.49 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.5Hz), 3.55-3.8 (8H, m), 3.84 (1H, d, J=3.5Hz), 3.99 (2H, t, J=6.3Hz), 5.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 6.7 (1H, d, J=2.7Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)
実施例134		1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.9 (4H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=6.1Hz), 5.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz), 6.71 (1H, d, J=2.7Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例135		0.99 (3H, s), 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.7-2.85 (3H, m), 3.46 (4H, s), 3.49 (1H, dd, J=9.6Hz, 3.1Hz), 3.55-3.8 (6H, m), 3.84 (1H, d, J=3.1Hz), 4.0 (2H, t, J=6.1Hz), 5.03 (1H, d, J=7.9Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.84 (1H, d, J=8.3Hz)
実施例136		1.04 (6H, s), 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.65-2.85 (3H, m), 3.36 (2H, s), 3.49 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.6Hz), 3.55-3.8 (6H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.1Hz), 5.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz)
実施例137		1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.7-2.9 (3H, m), 3.45-3.8 (13H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=6.1Hz), 5.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85 (1H, d, J=8.6Hz)

参考例 7 3

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシル
 オキシ) - 4 - {[4 - (3 - アジドプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチ

ル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
 オキシ) - 4 - {[4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 5
 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ
 - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (3 - ヒ
 ドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル -
 1H - ピラゾールを用いて参考例 29 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.05-1.2 (6H, m), 1.82 (3H, s), 1.95-2.1 (8H, m), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H,
 10 s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.45-3.55 (3H, m), 3.61 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.95-4.1
 (3H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.07 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H,
 m), 5.52 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.69 (1H, d,
 $J=2.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

参考例 74

- 15 4 - {[4 - (3 - アジドプロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラン -
4 - イルオキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4,
6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピ
ラゾール

- 4 - {[4 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラン
 20 - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3,
 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H
 - ピラゾール (0.3 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に
 アジ化ナトリウム (43 mg) を加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物
 に水を加え、析出した結晶をろ取り、水および n - ヘキサンで洗浄後、減圧下
 25 乾燥して標記化合物 (0.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.1 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m),
 3.45-3.65 (6H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 4.1-4.25 (2H, m),

4.4-4.55 (1H, m), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.4 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

実施例 138

5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル
オキシ)-4-{{4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル}
5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{{4-(3-アジドプロポキシ)フェニル}メチル}-5-イ
 10 ソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O
 -アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-{{4-(3-アジド
 プロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル}-5-イソプロピル-1H-ピ
 ラゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

15 1.05-1.15 (6H, m), 1.84 (3H, s), 1.85-2.0 (8H, m), 2.14 (3H, s), 2.27 (3H,
 s), 2.75-2.9 (3H, m), 3.53 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.0
 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.05-4.2 (3H, m), 5.1-5.2 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m),
 5.35-5.45 (2H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$),
 6.78 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

20 実施例 139

4-{{4-(3-アミノプロポキシ)-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-
4-イルオキシ)フェニル}メチル}-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4,
6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピ
ラゾール

25 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{{4-(3-アジドプロポキシ)フェニル}メチル}-5-イ
 ソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに4-{{4-(3-アジドプロポキシ)
 -2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル}メチル}

－5－イソプロピル－3－（2，3，4，6－テトラ－O－ピバロイル－β－D－グルコピラノシルオキシ）－1H－ピラゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 5 1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.8-3.0 (3H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.3Hz), 5.67 (1H, d, J=7.4Hz), 6.3-6.45 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.6Hz)

実施例140

- 10 3－（β-D－グルコピラノシルオキシ）－4－{[4－（2－{3－[2－ヒドロキシ－1，1－ビス（ヒドロキシメチル）エチル]ウレイド}エトキシ）－2－メチルフェニル]メチル}－5－イソプロピル－1H－ピラゾール

- 3－（2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－β-D－グルコピラノシルオキシ）－4－{[4－（2－アミノエトキシ）－2－メチルフェニル]メチル}－5－イソプロピル－1H－ピラゾール（60mg）の塩化メチレン（3mL）溶液にトリエチルアミン（0.016mL）およびクロロギ酸4－ニトロフェニル（21mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（35mg）およびメタノール（3mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1～6／1）で精製して3－（2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－β-D－グルコピラノシルオキシ）－4－{[4－（2－{3－[2－ヒドロキシ－1，1－ビス（ヒドロキシメチル）エチル]ウレイド}エトキシ）－2－メチルフェニル]メチル}－5－イソプロピル－1H－ピラゾール（36mg）を得た。これをメタノール（2mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28％メタノール溶液、0.018mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法（洗
- 15
- 20
- 25

浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物（2
2 mg）を得た。

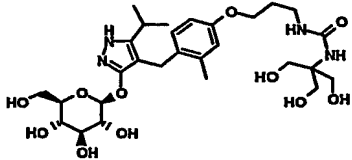
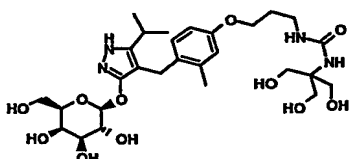
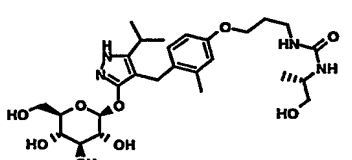
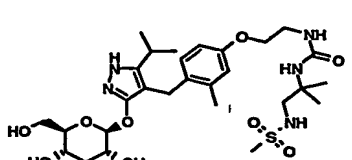
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.44
5 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.6-3.75 (9H, m), 3.81 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.95 (2H, t,
 $J=5.3\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.73 (1H,
d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

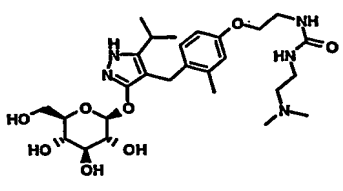
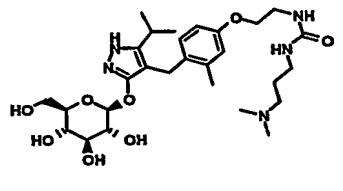
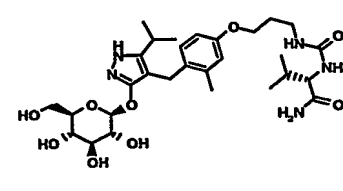
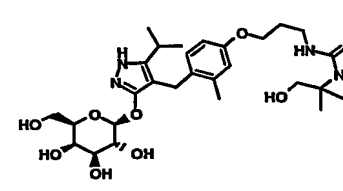
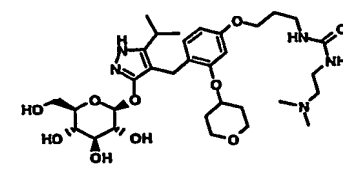
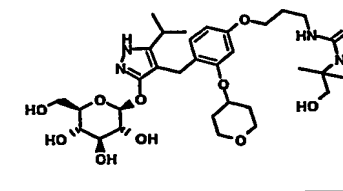
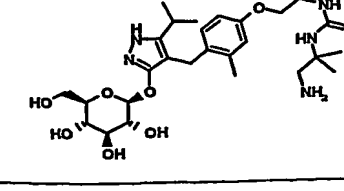
実施例 141 ~ 151

対応する原料物質を用いて実施例 140 と同様の方法で表 3 ~ 4 に記載の化
10 合物を得た。尚、実施例 151 は、実施例 140 の操作終了後、実施例 79 と
同様の接触還元操作を行った。

[表 3]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例 141		1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (9H, m), 3.81 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 3.9-4.0 (2H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)
実施例 142		1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 3.3Hz), 3.55-3.8 (12H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例 143		1.05-1.15 (9H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.5 (8H, m), 3.55-3.85 (5H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例 144		1.05-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.2-3.4 (6H, m), 3.42 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.95-5.1 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

[表 4]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例145		1.05-1.15 (6H, m), 2.26 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.46 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例146		1.05-1.15 (6H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.3-2.4 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.14 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.25-3.4 (4H, m), 3.46 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
実施例147		0.91 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)
実施例148		1.05-1.15 (6H, m), 1.23 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.24 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.4-3.8 (9H, m), 3.84 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)
実施例149		1.05-1.2 (6H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.52 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.4 (8H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.83 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.9-4.0 (4H, m), 4.5-4.65 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.9 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)
実施例150		1.05-1.2 (6H, m), 1.23 (6H, s), 1.7-1.95 (4H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.24 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.25-3.4 (4H, m), 3.5 (2H, s), 3.55-3.75 (5H, m), 3.83 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 3.9-4.0 (4H, m), 4.5-4.65 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.41 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.54 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.9 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)
実施例151		1.05-1.15 (6H, m), 1.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.42 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

参考例 7 5

4-(2-ベンジルオキシエチル)-1-ブロモベンゼン

- 水素化ナトリウム (60%, 1.09 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (25 mL) 懸濁液に 2-(4-ブロモフェニル) エタノール (5 g) を氷冷下加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にベンジルブロミド (3.25 mL) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン~n-ヘキサン/酢酸エチル=50/1~20/1) で精製して標記化合物 (6.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.5 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

参考例 7 6

15 [4-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]メタノール

- 4-(2-ベンジルオキシエチル)-1-ブロモベンゼン (6.8 g) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液に、-78℃アルゴン雰囲気下 n-ブチルリチウム (2.6 mol/L n-ヘキサン溶液、8.98 mL) を加え 30 分間攪拌した。反応混合物に N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を加え、0℃に昇温し 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンズアルデヒド (5.6 g) を得た。これをメタノール (80 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.77 g) を氷冷下加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (固体) を n-ヘキサンで扱い、減圧下乾燥して標記化合物 (5.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.93 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.68 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 4.65 (2H, s),
7.15-7.4 (9H, m)

参考例 7 7

- 5 4 - {[4 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] メチル} - 1, 2 - ジヒ
ドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

[4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに
[4 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] メタノールを用いて参考例 1
1 と同様の方法で標記化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

1.07 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.75-2.9 (3H, m), 3.54 (2H, s), 3.59 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$),
4.45 (2H, s), 7.0-7.15 (4H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

参考例 7 8

- 15 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオ
キシ) - 4 - {[4 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] メチル} - 5 -
イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 4 - {[4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 1,
2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4
- {[4 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] メチル} - 1, 2 - ジヒド
20 ロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 1 7 と同
様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s),
2.8-2.95 (3H, m), 3.55-3.7 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$,
25 2.4Hz), 4.31 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 3.9Hz), 4.5 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m),
5.5-5.6 (1H, m), 7.0-7.1 (4H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

参考例 7 9

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシル

オキシ) - 4 - {[4 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] メチル} - 5
- イソプロピル - 1 H - ピラゾール

- 4 - {[4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 1,
2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4
5 - {[4 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] メチル} - 1, 2 - ジヒド
ロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用い、アセトプロモ -
 α - D - グルコースの代わりにアセトプロモ - α - D - ガラクトースを用いて
参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 10 1.1-1.2 (6H, m), 1.85 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s),
2.85-2.95 (3H, m), 3.61 (1H, d, J=15.9Hz), 3.65 (2H, t, J=7.2Hz), 3.69 (1H,
d, J=15.9Hz), 4.0-4.25 (3H, m), 4.51 (2H, s), 5.09 (1H, dd, J=10.6Hz, 3.3Hz),
5.4-5.5 (2H, m), 5.55 (1H, d, J=8.2Hz), 7.0-7.1 (4H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

参考例 80

- 15 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオ
キシ) - 4 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] メチル} - 5 - イソ
プロピル - 1 H - ピラゾール

- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 4 - {[4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル}
20 - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テ
トラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (2 -
ベンジルオキシエチル) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラ
ゾールを用いて参考例 23 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 25 1.18 (6H, d, J=7.2Hz), 1.87 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H,
s), 2.81 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.67
(1H, d, J=16.0Hz), 3.75-3.9 (3H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 4.29
(1H, dd, J=12.4Hz, 3.8Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.57 (1H, d, J=7.5Hz),

7.05-7.15 (4H, m)

参考例 8 1

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル
オキシ)-4-{{4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル} メチル}-5-イ

5 ソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-{{4-(3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル} メチル}
-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テ
トラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-{{4-(2
10 -ベンジルオキシエチル) フェニル} メチル}-5-イソプロピル-1H-ピ
ラゾールを用いて参考例 2 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.15-1.2 (6H, m), 1.88 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s),
2.81 (2H, t, J=6.4Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=16.1Hz), 3.7 (1H,
15 d, J=16.1Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.08 (1H,
dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.56 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05-7.15
(4H, m)

実施例 1 5 2

4-{{4-(2-{{3-[(S)-1-カルバモイル-2-(メチル) プロピ
ル] ウレイド} エチル) フェニル} メチル}-3-(β-D-グルコピラノシ
20 ルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ)-4-{{4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル} メチル}-5-イ
ソプロピル-1H-ピラゾール (2.13 g) およびトリエチルアミン (0.
25 65 mL) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリ
ド (0.36 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O

- アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-
 {[4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)フェニル]メチル}-1H-ピ
 ラゾール(2.4g)を得た。これをN,N-ジメチルホルムアルデヒド(2
 0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.71g)を加え、80℃で3時間
 5 攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水およ
 び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し
 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/
 酢酸エチル=1/1~1/2)で精製して3-(2,3,4,6-テトラ-O-
 -アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4- {[4-(2-アジドエ
 10 チル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(1.55
 g)を得た。得られた3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-
 -グルコピラノシルオキシ)-4- {[4-(2-アジドエチル)フェニル]メ
 チル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(1g)をテトラヒドロフラン
 (5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.15g)を加え、水素
 15 雰囲気下室温で6時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して3-
 (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-
 4- {[4-(2-アミノエチル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-
 1H-ピラゾール(0.96g)を得た。得られた3-(2,3,4,6-テ
 トラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4- {[4-(2-
 20 アミノエチル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(0.
 48g)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.13m
 L)およびクロロギ酸4-ニトロフェニル(0.18g)を氷冷下加え、室温
 で2時間攪拌した。反応混合物の6分の1量を分け取り、トリエチルアミン(0.
 084mL)、L-バリンアミド塩酸塩(45mg)およびテトラヒドロフラン
 25 (1mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/
 1)で精製して3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グル
 コピラノシルオキシ)-4- {[4-(2-{3-[(S)-1-カルバモイル

ー2ー(メチル)プロピル]ウレイド}エチル)フェニル]メチル}ー5ーイ
 ソプロピルー1H-ピラゾール(48mg)を得た。これをメタノール(2m
 L)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.013m
 L)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(0.2mL)を加え、
 5 減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタ
 ノール)で精製することにより標記化合物(29mg)を得た。

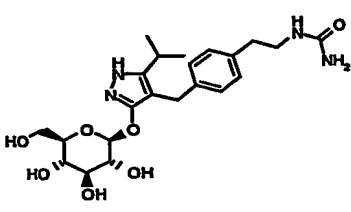
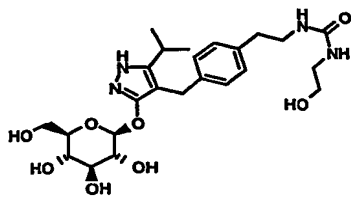
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.9 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.1-1.2 (6H, m), 2.0-2.1 (1H,
 m), 2.71 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.75
 10 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$),
 5.04 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)

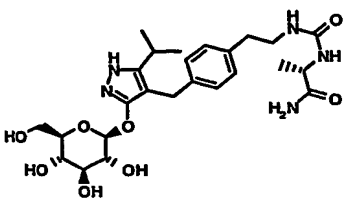
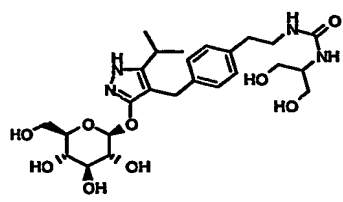
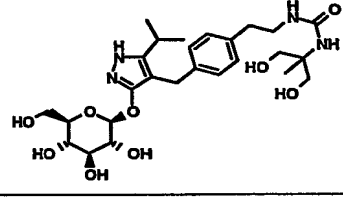
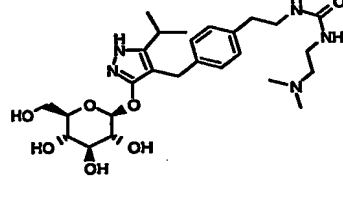
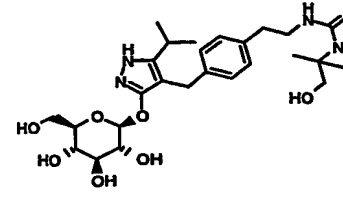
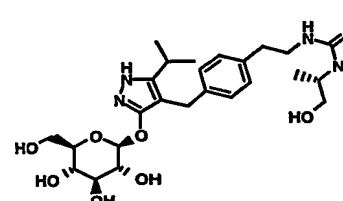
実施例153~172

対応する原料物質を用いて実施例152と同様の方法で表5~8に記載の化
 合物を得た。なお実施例171および172は、実施例152の操作終了後、
 15 実施例79と同様の接触還元操作を行った。

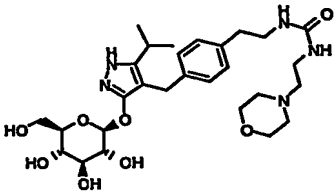
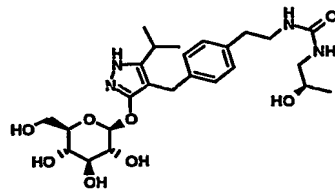
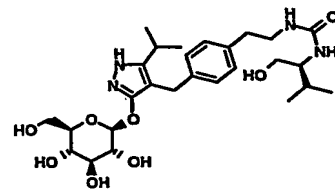
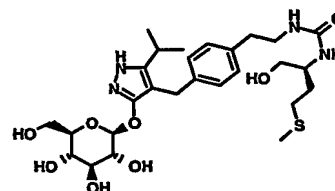
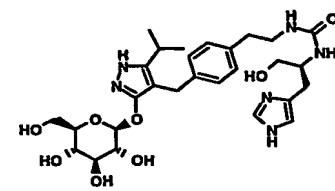
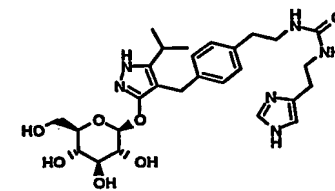
[表5]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例153		1.1-1.2 (6H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m)
実施例154		1.1-1.2 (6H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.25-3.45 (6H, m), 3.5-3.9 (6H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)

[表 6]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例155		1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.19 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例156		1.1-1.2 (6H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.5-3.9 (9H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例157		1.1-1.2 (9H, m), 2.7 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.55 (2H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.59 (2H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例158		1.1-1.2 (6H, m), 2.44 (6H, s), 2.63 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.9-3.0 (1H, m), 3.25-3.4 (8H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 5.0-5.05 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例159		1.1-1.2 (6H, m), 1.22 (6H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.5 (2H, s), 3.6-3.75 (2H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例160		1.09 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.1-1.2 (6H, m), 2.7 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.5 (8H, m), 3.6-3.9 (5H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)

[表 7]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例161		1.1-1.2 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 2.71 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.23 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m)
実施例162		1.05-1.2 (9H, m), 2.7 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15 (1H, dd, $J=13.7\text{Hz}$, 4.4Hz), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (5H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例163		0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.1-1.2 (6H, m), 1.8-1.9 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.45-3.55 (3H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例164		1.1-1.2 (6H, m), 1.55-1.7 (1H, m), 1.8-1.9 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.4-2.6 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.44 (1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 5.4Hz), 3.5 (1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 5.0Hz), 3.6-3.9 (5H, m), 5.03 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例165		1.1-1.2 (6H, m), 2.6-2.75 (3H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.15-3.4 (6H, m), 3.47 (1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 5.3Hz), 3.5 (1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 4.8Hz), 3.6-3.95 (5H, m), 5.03 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.0-7.15 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)
実施例166		1.1-1.2 (6H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.4 (8H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.77 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)

[表 8]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例167		1.1-1.2 (9H, m), 2.73 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例168		1.1-1.2 (6H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 2.15-2.8 (15H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.12 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例169		0.88 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.9 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 3.4-3.8 (10H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例170		0.9 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.1-1.2 (6H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 3.51 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 3.6Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例171		1.1-1.2 (6H, m), 1.21 (6H, s), 2.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.78 (2H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.04 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)
実施例172		1.1-1.2 (6H, m), 1.25-1.65 (6H, m), 2.6-2.75 (4H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.2-3.55 (8H, m), 3.6-3.9 (5H, m), 5.04 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)

4-ブロモ-2-メチルベンジルアルコール

4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (10 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に氷冷下ボラン・ジメチルスルフィド錯体 (7.07 g) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した後、75℃で2日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (9.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.55-1.65 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.2-7.25 (1H, m),
7.3-7.35 (2H, m)

参考例 83

4- {[4-(2-アミノエチル)-2-メチルフェニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモ-2-メチルベンジルアルコール (9.0 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に塩化チオニル (3.8 mL) を氷冷下加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することにより、4-ブロモ-2-メチルベンジルクロリド (9.8 g) を得た。水素化ナトリウム (55%, 0.84 g) をテトラヒドロフラン (80 mL) に懸濁し、4-メチル-3-オキソ吉草酸メチル (2.94 g) を氷冷下加え、1時間室温で攪拌した。反応混合物に4-ブロモ-2-メチルベンジルクロリド (4.08 g) を加え、60℃で36時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアセトニトリル (24 mL) に溶解し、N-ビニルフタリイミド (3.29 g)、酢酸パラジウム (II) (0.42 g)、トリス (o-メチルフェニル) ホスフィン (2.27 g) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (13 mL) を加え、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン~n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~3/2) で精製することによ

- りN-{(E)-2-[4-(2-メトキシカルボニル-4-メチル-3-オキシペンチル)-3-メチルフェニル]ビニル}フタルイミド(6.45g)を得た。これにメタノール(50mL)および10%パラジウム炭素粉末(3g)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣の一部(1g)をエタノール(15mL)に溶解し、ヒドラジン-水和物(1.38mL)を加え、80℃で13時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)およびベンゼンスルホン酸樹脂(洗浄溶媒:メタノール、溶出溶媒:2mol/Lアンモニア-メタノール溶液)で精製することにより、標記化合物(0.3g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.04 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 2.53 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65-2.8 (3H, m), 3.47 (2H, s), 6.75-6.9 (2H, m), 6.93 (1H, s)

参考例84

- 15 4-([4-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)-2-メチルフェニル]メチル)-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

- 4-([4-(2-アミノエチル)-2-メチルフェニル]メチル)-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン(0.3g)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(0.33g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物(0.34g)を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm:

1.11 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.31 (3H, s), 2.65-2.95 (3H, m), 3.35-3.5 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.65-4.8 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.85-7.0 (3H, m), 7.25-7.4 (5H, m)

実施例 173

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 5 4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-({4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]-2-メチルフェニル}メチル)-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.05-1.15 (6H, m), 1.79 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s),
2.26 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=6.7Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.35-3.45 (2H, m),
3.53 (1H, d, J=16.5Hz), 3.62 (1H, d, J=16.5Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 4.08
(1H, dd, J=12.5Hz, 2.7Hz), 4.27 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.1Hz), 4.8-4.9 (1H,
15 m), 5.09 (2H, s), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=7.7Hz), 6.8-6.9 (2H, m),
6.93 (1H, s), 7.25-7.4 (5H, m)

実施例 174

4-{[4-(2-アミノエチル)-2-メチルフェニル]メチル}-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 20 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (20 mg) をメタノール (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.005 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を
25 減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール)で精製することにより、4-({4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]-2-メチルフェニル}メチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを得た。これをメ

タノール（1 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（5 mg）を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物（11 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 5 1.05-1.15 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.75-2.9 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.85 (4H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.85-7.0 (3H, m)

実施例 175

- 4- {[4- (2- {3- [(1S, 2R) -1-カルバモイル-2-ヒドロキシ
シプロピル] ウレイド} エチル) -2-メチルフェニル] メチル} -3- (β
10 -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール
3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル
オキシ) -4- {[4- [2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル] -
2-メチルフェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.
3 g) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末
15 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。不溶物をろ去し、
ろ液を減圧下濃縮して3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-
グルコピラノシルオキシ) -4- {[4- (2-アミノエチル) -2-メチル
フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.24 g) を
得た。得られた3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グル
20 コピラノシルオキシ) -4- {[4- (2-アミノエチル) -2-メチルフェニ
ル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.13 g) を塩化メ
チレン (2.6 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.042 mL) および
クロロギ酸4-ニトロフェニル (52 mg) を氷冷下加え、室温で2時間攪
拌した。反応混合物の4分の1量を分け取り、トリエチルアミン (0.028 m
25 L) およびL-スレオニンアミド塩酸塩 (23 mg) を加え、室温で一晩攪
拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エ
チル~酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製して3- (2, 3, 4, 6-
テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) -4- {[4- (2

ー { 3 - [(1 S , 2 R) - 1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシプロピル] ウレ
 イド } エチル) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H -
 ピラゾール (3 0 m g) を得た。これをメタノール (2 m L) に溶解し、ナト
 リウムメトキシド (2 8 % メタノール溶液、0 . 0 0 6 m L) を加え、室温で
 5 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0 . 0 0 5 m L) を加え、減圧下濃縮し、
 残渣を O D S 固相抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) で精製
 することにより標記化合物 (2 1 m g) を得た。

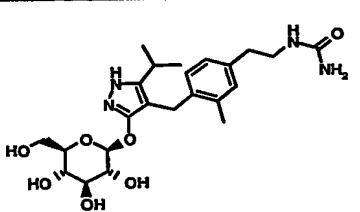
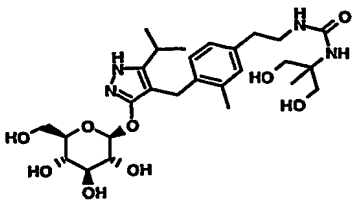
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.1-1.2 (9H, m), 2.31 (3H, s), 2.7 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.8-2.9 (1H, m),
 10 3.2-3.45 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.8 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 2.1Hz), 4.05-4.15
 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 7.0
 (1H, s)

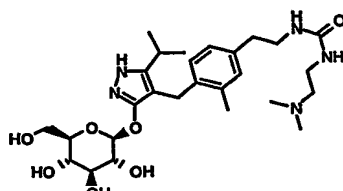
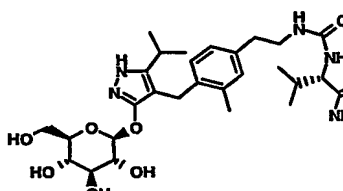
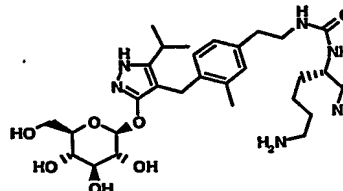
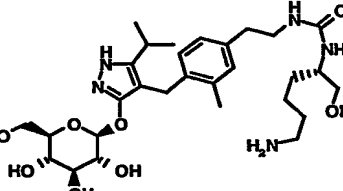
実施例 1 7 6 ~ 1 8 1

対応する原料物質を用いて実施例 1 7 5 と同様の方法で表 9 ~ 1 0 に記載の
 15 化合物を得た。尚、実施例 1 8 0 および 1 8 1 は、実施例 1 7 5 の操作終了後、
 実施例 7 9 と同様の接触還元操作を行った。

[表 9]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :
実施例 176		1.1-1.2 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, s)
実施例 177		1.05-1.2 (9H, m), 2.31 (3H, s), 2.6-2.75 (2H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.5-3.75 (7H, m), 3.8 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 4.9-5.05 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, s)

[表 10]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例 178		1.1-1.2 (6H, m), 2.25 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.4 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.8-2.9 (1H, m), 3.15-3.4 (8H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.9-5.0 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, s)
実施例 179		0.91 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.05-1.2 (6H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.3 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.9-5.05 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, s)
実施例 180		1.1-1.2 (6H, m), 1.3-1.85 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.6-2.75 (4H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.9-5.0 (1H, m), 6.85-7.0 (3H, m)
実施例 181		1.05-1.2 (6H, m), 1.3-1.65 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.6-2.75 (4H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.2-3.55 (8H, m), 3.55-3.75 (4H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.85-7.0 (3H, m)

実施例 182

3-(β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-
 {3-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ]プロポキシ}-2-メチル
 5 フェニル)メチル]-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル
 オキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]
 メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,
 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-{[4-
 10 -(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソ

プロピル-1H-ピラゾールを用い、2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドの代わりにN,N-ジメチル-N'-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-1,3-ジアミノプロパンを用いて実施例5と同様の方法で標記化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.3-2.4 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.7-2.85 (3H, m), 3.49 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 3.5Hz), 3.55-3.8 (6H, m), 3.84 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.6 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

参考例 85

3-アミノ-3-メチル酪酸アミド

3,3-ジメチルアクリル酸 (5 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (10.5 g) を加え、
 15 室温で30分間攪拌した。反応混合物に28%アンモニア水溶液 (30 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製して3,3-ジメチルアクリルアミド (2.05 g) を得た。これを2-プロパノール (20 mL) に溶解し、
 20 -15°C でアンモニアガスを飽和になるまで吹き込んだ後、 80°C で40時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をベンゼンスルホン酸樹脂 (洗浄溶媒: メタノール、溶出溶媒: 2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液) で精製することにより、標記化合物 (0.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

25 1.19 (6H, s), 2.27 (2H, s)

実施例 183

4-[(4-{3-[2-カルバモイル-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β -D-ガラクトピ

ラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 4 - {[4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 5
- イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ
5 - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (3 - ヒ
ドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル -
1 H - ピラゾールを用い、2 - [2 - アミノ - 2 - (メチル) プロピオニルア
ミノ] エタノールの代わりに 3 - アミノ - 3 - メチル酪酸アミドを用いて実施
例 7 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

10 MS (ESI, m/z) : 565 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.18 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.32 (2H,
s), 2.7-2.85 (3H, m), 3.49 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.3Hz), 3.58 (1H, t, J=5.8Hz),
3.6-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=5.9Hz), 5.03 (1H, d, J=7.9Hz),

15 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m)

参考例 8 6

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - トリフル
オロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

[4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに
20 (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メタノールを用い、4 - メチル
- 3 - オキソ吉草酸エチルの代わりにトリフルオロアセト酢酸エチルを用いて
参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

2.24 (3H, s), 3.58 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=8.5Hz), 6.7 (1H,
25 dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 6.81 (1H, d, J=2.7Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例 8 7

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシル
オキシ) - 4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 -

トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン(0.5g)、アセトブロモ- α -D-ガラクトース(0.62g)および炭酸カリウム(0.29g)のアセトニトリル(5mL)懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製して標記化合物(0.66g)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.78 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.3 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.98 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.1-4.25 (2H, m), 5.0-5.1 (3H, m), 5.15-5.4 (2H, m), 5.42 (1H, dd, $J=3.4\text{Hz}$, 1.0Hz), 6.67 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.75 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.8 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$),

15 7.25-7.45 (5H, m)

参考例 88

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

20 4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて参考例 58 と同様の方法で標記化合物を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.83 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.66 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 3.95-4.0 (1H, m), 4.05-4.2 (2H,

m), 4.84 (1H, brs), 5.03 (1H, dd, J=10.3Hz, 3.4Hz), 5.2-5.4 (2H, m), 5.41 (1H, dd, J=3.4Hz, 1.1Hz), 6.54 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.7Hz), 6.64 (1H, d, J=2.7Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz)

実施例 184

- 5 4-[(4-{3-[2-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1H-ピラゾールを用いて実施例96と同様の方法で3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[N-ベンジ
15 ルオキシカルボニル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを得、ついで3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[N-ベンジル-N-(2-カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-
20 -イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりにこれを用いて実施例94と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 563 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

- 1.95-2.1 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.41 (2H, t, J=6.9Hz), 2.63 (2H, t, J=7.1Hz),
25 2.83 (2H, t, J=6.9Hz), 3.53 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.4Hz), 3.55-3.8 (6H, m),
3.87 (1H, d, J=3.4Hz), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 5.28 (1H, d, J=7.9Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.55-6.65 (2H, m)

実施例 185

4-[(4-{2-[2-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル]カルボニル}-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.5 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に1-ベンジルオキシカルボニル-4-[2-カルボキシ-2-(メチル)プロピオニル]ピペラジン (0.28 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22 g)、トリエチルアミン (0.18 mL) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.46 g) を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。
- 15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[2-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジーン-1-イル]カルボニル}-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.3 g) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.06 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.035 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製して標記化合物
- 25 (0.23 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.37 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.15-3.75 (17H, m), 3.81 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 5.02 (1H, d,

$J=7.4\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例 8 9

5 4 - [(4 - {2 - [2 - {[4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-
1 - イル] カルボニル} - 2 - (メチル) プロピオニルアミノ] エトキシ} -
2 - メチルフェニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H
- ピラゾール - 3 - オン

10 4 - [(4 - {2 - [2 - {[4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン
 - 1 - イル] カルボニル} - 2 - (メチル) プロピオニルアミノ] エトキシ
 - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ)
 - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0.23 g), p-トシル酸 1 水和物
 (0.41 g) および 2-プロパノール (10 mL) の混合物を 50℃ で二日
 間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチ
 ルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム
 15 で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製して標記化合物
 (0.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 1.06 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.37 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.15-3.7
 (12H, m), 4.02 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.6 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.3Hz),
 6.7 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

実施例 1 8 6

25 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシル
オキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - {[4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピ
ペラジン - 1 - イル] カルボニル} - 2 - (メチル) プロピオニルアミノ] エ
トキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾ
ール

4 - {[4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 1,

2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-{2-{2-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトブロモ- α -D-グルコースの代わりにアセトブロモ- α -D-ガラクトースを用いて参考例17と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.83 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s),
 10 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.25-3.7 (12H, m), 3.97 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.08 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 3.5Hz), 5.12 (2H, s), 5.35-5.45 (2H, m), 5.52 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.92 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

15 実施例187

3-(β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-(2-{2-メチル-2-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]プロピオニルアミノ]エトキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-{2-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.14 g) のメタノール (3 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.015 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。
 20 反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=5/1) で精製して4-[(4-{2-{2-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(メチル)プロピオニルアミノ]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β

－D－ガラクトピラノシルオキシ）－5－イソプロピル－1H－ピラゾール（70mg）を得た。これをメタノール（4mL）に溶解し、10％パラジウム炭素粉末（10mg）を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物（54mg）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.37 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.35-2.9 (5H, m), 3.1-3.8 (13H, m), 3.85 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.72 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

試験例 1

10 ヒトSGLT1 活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT1 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

2) ヒトSGLT1 安定発現株の樹立

20 ヒトSGLT1 発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル－ α －D－グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、200 $\mu\text{g/mL}$ のG418存在下で培養した。

3) メチル－ α －D－グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS1-5-11Dを 3×10^4 個/穴で播種し、2日間培

養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液（140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM 2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸、5 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）には、非放射ラベル体（Sigma）と¹⁴Cラベル体（Amersham Pharmacia Biotech）の α -MG混合物を最終濃度が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mM α -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1-5-11Dの培地を除去し、前処置用緩衝液（ α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液）を1穴あたり180 μ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 μ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 μ Lの洗浄用緩衝液（10 mM非ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄した。1穴当たり75 μ Lの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Packard）に移した。150 μ Lのマイクロシンチ40（Packard）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウンタ（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル α -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル α -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC₅₀値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表11の通りである。

[表 1 1]

試験化合物	I C ₅₀ 値 (nM)
実施例 6	3 0 4
実施例 9	4 2
実施例 1 0	1 6 9
実施例 1 3	2 6 7
実施例 2 1	1 2 7
実施例 2 2	2 3 3
実施例 2 4	6 1
実施例 2 8	9 0
実施例 2 9	1 9
実施例 3 0	2 5 7
実施例 3 1	1 6 6
実施例 3 2	1 1 3
実施例 3 3	6 5
実施例 3 5	1 6 0
実施例 3 6	3 8 3
実施例 3 7	1 5 8
実施例 3 8	2 4 6
実施例 4 5	6 8
実施例 4 8	5 4
実施例 4 9	1 4 8
実施例 5 0	1 5 9
実施例 5 1	2 2
実施例 5 2	1 3 1
実施例 5 5	9 8
実施例 5 6	3 8
実施例 5 7	4 3
実施例 5 8	1 0 0
実施例 5 9	7 1
実施例 6 1	1 9 9
実施例 6 2	1 3 8
実施例 6 3	3 2 2
実施例 6 4	1 7 8

試験例 2

ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

1) 糖尿病モデルラットの作製

5 雄性8週齢のWistar系ラット（日本チャールズリバー）にニコチンアミド（230mg/kg）を腹腔内投与し、15分後にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン（85mg/kg）を尾静脈注射した。投与1週間後にラットを終夜絶食し、グルコース負荷（2g/kg）試験を行った。1時間後の血漿中グルコース濃度が300mg/dL以上を示した動物を選択し、液体飼料負荷試験に用いた。

10 2) 液体飼料負荷試験

糖尿病モデルラットを終夜絶食後、薬物投与群では蒸留水または0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解した薬物（1mg/kg）を、対照群には蒸留水または0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを経口投与した。薬物投与直後に、17.25kcal/kgの液体飼料（オリエンタル
15 酵母工業：No. 038 コントロール区 デキストリン・マルトース配合）を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法にて定量した。薬物投与直前（0時間）および薬物投与後0.5時間、1時間における血漿中グルコース濃度は、表12
20 の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

[表 1 2]

試験化合物	血漿中グルコース濃度 (mg/dL)		
	0時間	0.5時間	1時間
対照群	95 ± 5	219 ± 12	246 ± 17
実施例6	97 ± 10	126 ± 12	140 ± 13
対照群	122 ± 6	258 ± 32	260 ± 35
実施例10	120 ± 10	145 ± 5	164 ± 6
対照群	106 ± 4	199 ± 8	196 ± 15
実施例13	108 ± 8	127 ± 7	135 ± 7
対照群	115 ± 3	276 ± 25	261 ± 32
実施例21	122 ± 11	211 ± 22	242 ± 35
実施例35	113 ± 4	188 ± 16	229 ± 25
対照群	140 ± 13	313 ± 48	283 ± 52
実施例24	146 ± 7	210 ± 33	228 ± 50
対照群	131 ± 7	330 ± 37	306 ± 45
実施例37	132 ± 5	231 ± 21	286 ± 31
対照群	123 ± 10	305 ± 18	304 ± 23
実施例45	129 ± 11	169 ± 18	182 ± 27
対照群	124 ± 5	278 ± 31	274 ± 22
実施例52	138 ± 4	163 ± 5	176 ± 10
対照群	123 ± 8	292 ± 28	294 ± 29
実施例55	122 ± 5	200 ± 16	211 ± 18
実施例59	115 ± 7	143 ± 4	154 ± 13
対照群	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
実施例56	109 ± 10	146 ± 7	165 ± 17
対照群	91 ± 12	238 ± 4	213 ± 22
実施例64	116 ± 2	141 ± 12	148 ± 22

試験例 3

急性毒性試験

5 雄性6週齢 ICR系マウス（日本クレア，32～37g，5例）に4時間絶食後、試験化合物の蒸留水溶液を1g/kgの用量で経口投与し、24時間観察した。その結果は以下の表13の通りである。

[表 1 3]

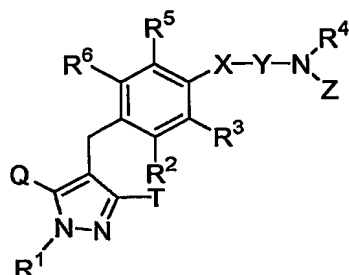
試験化合物	死亡例
実施例52	0 / 5

産業上の利用可能性

本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づきグルコースやガラクトースの吸収を遅延させることにより血糖値の上昇を顕著に抑制し、及び／又は血中ガラクトース値を低下させることができ、例えば、食後高血糖を是正することができる。それ故、本発明により、優れた糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。また、本発明の前記一般式（II）で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体を製造する際の間体として重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一般式（I）で表される化合物を容易に製造することができる。

請求の範囲

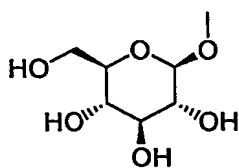
1. 一般式



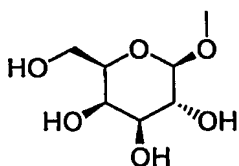
〔式中、

- 5 R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ヒドロキシ（ C_{2-6} アルキル）基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル（ C_{1-6} アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（ C_{1-6} アルキル）基であり；

QおよびTはどちらか一方が式



または式



15

で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} アルキル）基または C_{3-7} シクロアルキル基であり；

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、

C₁₋₆アルキルチオ基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、ハロ（C₁₋₆アルコキシ）基、C₁₋₆アルコキシ（C₁₋₆アルコキシ）基、C₃₋₇シクロアルキル（C₂₋₆アルコキシ）基、
または-A-R^A〔式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH₂-または-CH₂O-であり；R^AはC₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆ヘテロシ
クロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル
基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、ヒ
ドロキシ（C₁₋₆アルキル）基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、シ
アノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有してい
てもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基か
ら選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である〕であり；

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは水酸基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、またはC₂₋₆アルケニレン基であり；

Zは-R^B、-COR^C、-SO₂R^C、-CON(R^D)R^E、-SO₂NHR^Fまたは-C(=NR^G)N(R^H)R^Iであり；

R^Cは置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R^A、R^B、R^D、R^EおよびR^Fは同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか、R^AおよびR^Bは両者が結合し

て隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成するか、或いは R^D および R^E は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

5 R^G 、 R^H および R^I は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、 R^G および R^H が結合してエチレン基を形成するか、或いは R^H および R^I は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

15 R^J 、 R^K および R^L は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群 (i) は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)R^K$ [式中の R^J および R^K は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロ

- キシ (C_{1-6} アルキル) } アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^1 および R^2 は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. R^4 が水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i) から選択される同種また

は異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり； R^b が置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり； R^c が置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有するアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有する C_{1-6} アルキル基であり；

置換基群（i）は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-\text{CON}(\text{R}^j)\text{R}^k$ 〔式中の R^j および R^k は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^j および R^k は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル（ C_{1-6} アルキル）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（ C_{1-6} アルキル）基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する〕、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ

- 基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（ C_{1-6} アルコキシ）基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（ C_{1-6} アルキルチオ）基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル（ C_{1-6} アルキル）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（ C_{1-6} アルキル）基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 15 3. Zが $-R^B$ であり； R^B が置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有するアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～5個有する C_{1-6} アルキル基であり；
- 20 置換基群（i）は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)R^K$ 〔式中の R^J および R^K は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸
- 25

- 基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい
- 5 C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^J および R^K は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい
- 10 C_{2-6} 環状アミノ基を形成する〕、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選
- 15 択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換
- 20 基として水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である、請求項2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 25 4. R^4 が水素原子であり； R^B が下記の置換基群 (i A) から選択される同種または異種の基を1～5個有する C_{1-6} アルキル基であり；
- 置換基群 (i A) は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、および $-CON(R^JA)R^K$

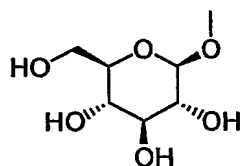
- ^A [式中の R^{IA} および R^{KA} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^{IA} および R^{KA} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する] である、請求項3記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 5 5. R^B がカルバモイル基を有する C_{1-6} アルキル基である、請求項4記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 10 6. Z が $-CON(R^D)R^E$ である、請求項2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
7. R^D が水素原子であり； R^E が下記の置換基群 (iB) から選択される同種または異種の基を1～5個有する C_{1-6} アルキル基であり；
- 置換基群 (iB) は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ
- 15 基、および $-CON(R^{JB})R^{KB}$ [式中の R^{JB} および R^{KB} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、およびモノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基である] である、請求項6記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 20 8. Z が $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ である、請求項2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
9. R^G が水素原子または C_{1-6} アルキルスルホニル基であり； R^H が水素原子であり； R^I が水素原子、または下記の置換基群 (iC) から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；
- 25 置換基群 (iC) は、水酸基、アミノ基、およびモノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基である、請求項8記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
10. Z が $-COR^C$ であり； R^C が下記の置換基群 (iD) から選択される基

を有する C_{1-6} アルキル基であり；

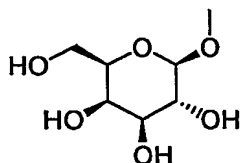
置換基群 (i D) はアミノ基、及び $-CON(R^{1C})R^{2C}$ [式中の R^{1C} および R^{2C} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する] である、請求項 2 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

1 1. X が単結合または酸素原子であり；Y がエチレン基またはトリメチレン基である、請求項 1 ～ 1 0 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10 1 2. R^1 が水素原子またはヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり；T が式



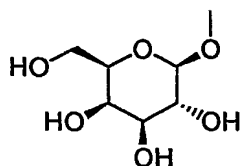
または式



で表される基であり；Q が C_{1-6} アルキル基またはハロ (C_{1-6} アルキル) 基であり；

15 R^3 、 R^5 および R^6 が水素原子である、請求項 1 ～ 1 1 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

1 3. Q または T のどちらか一方が、式

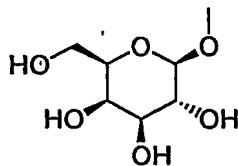


で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6}

20 アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基である、請求項 1 ～

1 1 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

1 4. Tが、式

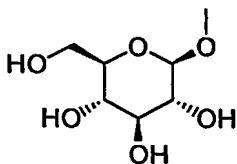


で表される基である、請求項 1 2 または 1 3 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

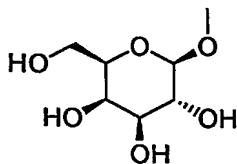
1 5. Qがイソプロピル基である、請求項 1 2 または 1 4 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

1 6. 請求項 1 ~ 1 5 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩のプロドラッグ。

- 10 1 7. Tが、4 位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、或いは 6 位の水酸基がグルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基または C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基で置換されている下記の基である、請求項 1 6 記載のプロドラッグ：
- 式

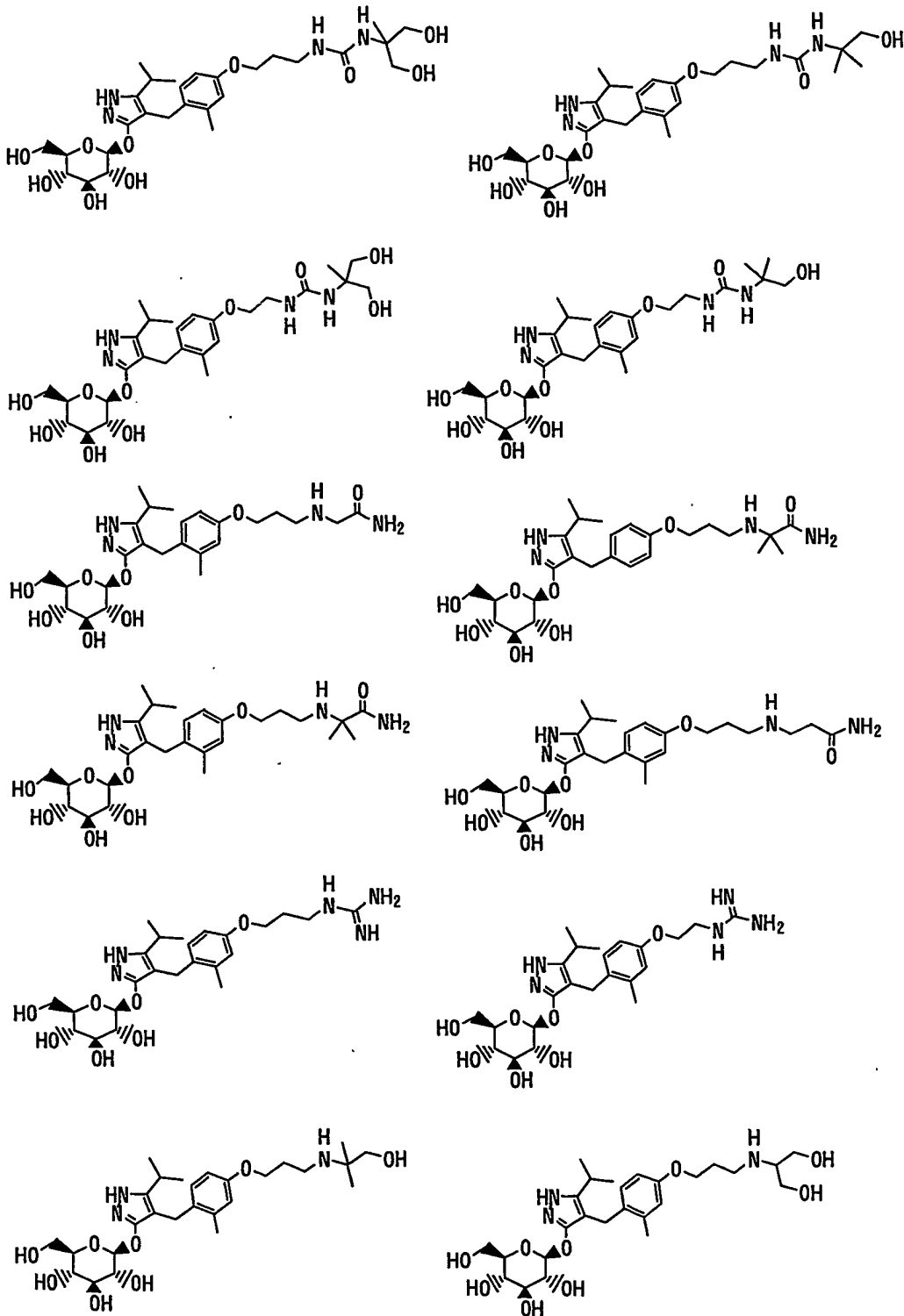


または式

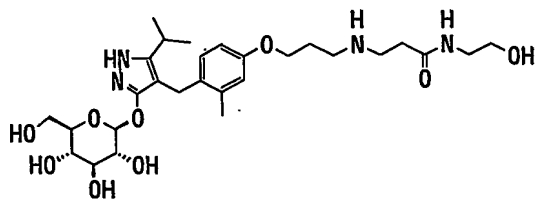
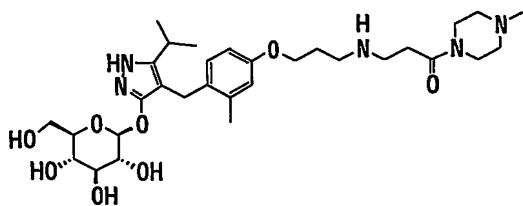
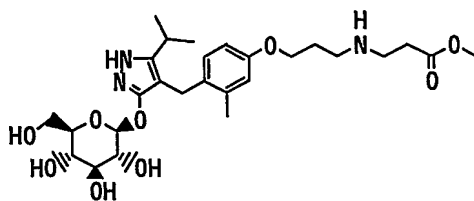
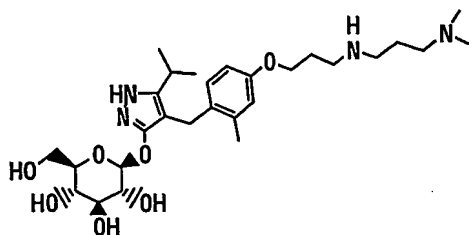
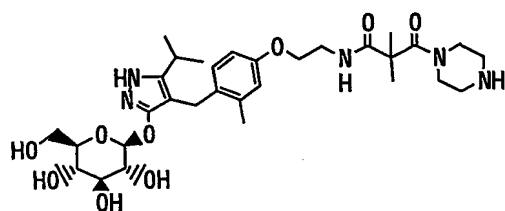
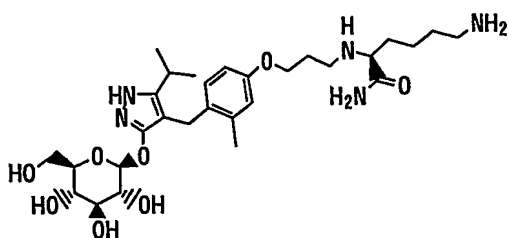
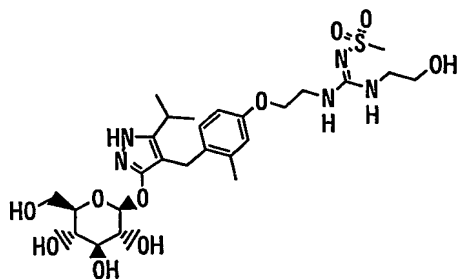
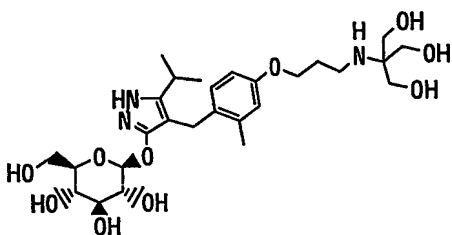
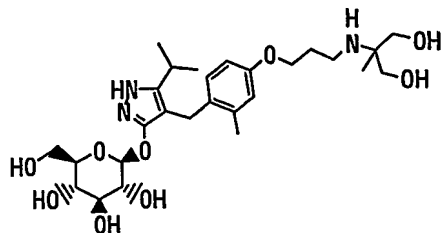
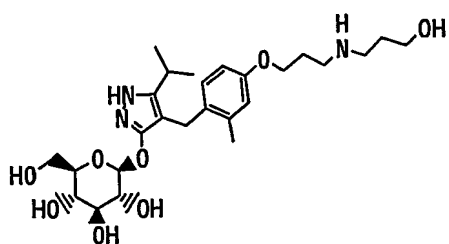


- 20 で表される基。

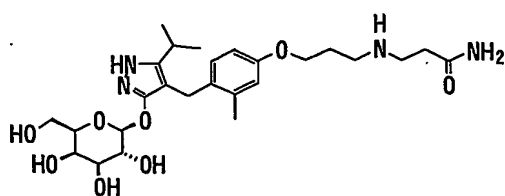
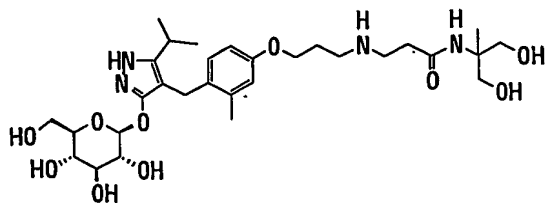
18. 下記の群及びそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物である、請求項1記載のピラゾール誘導体：



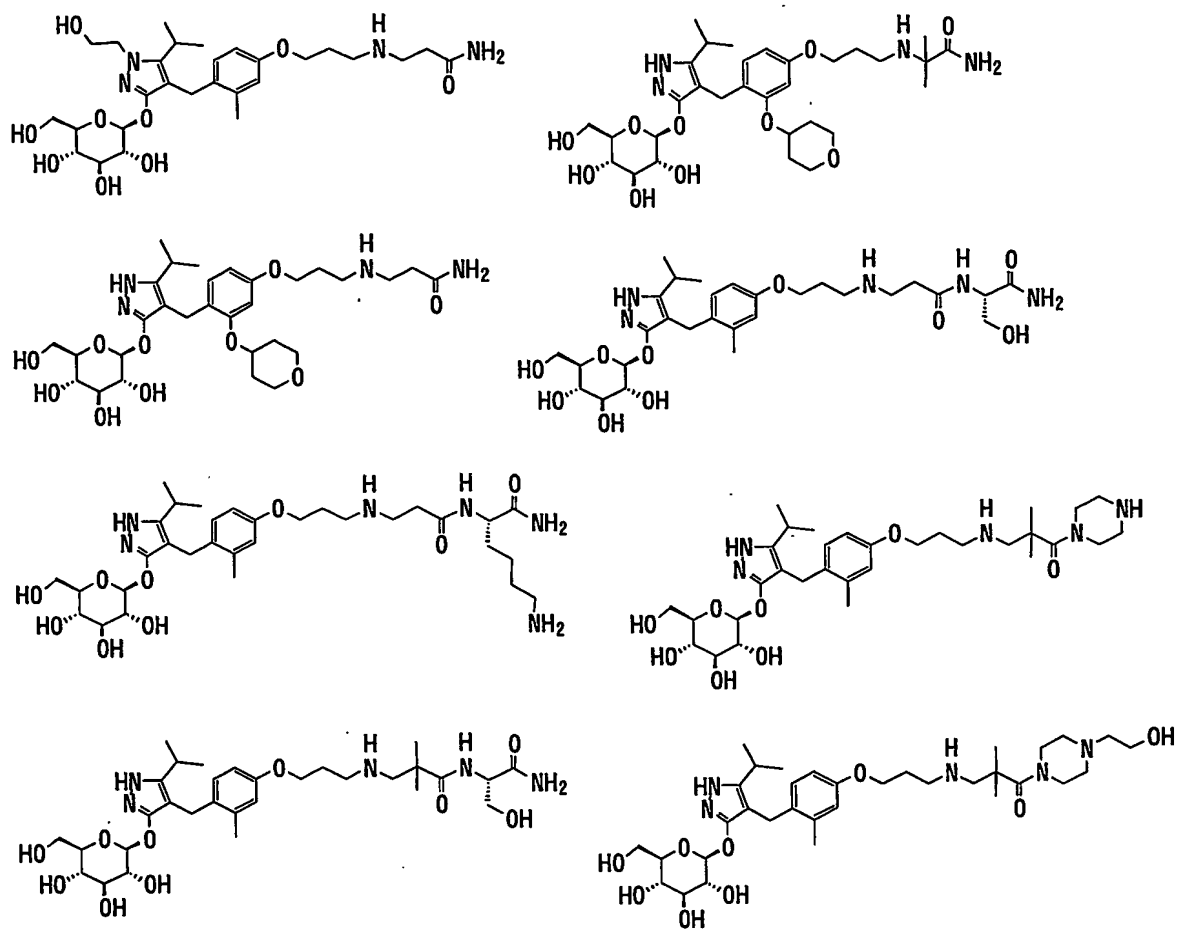
245



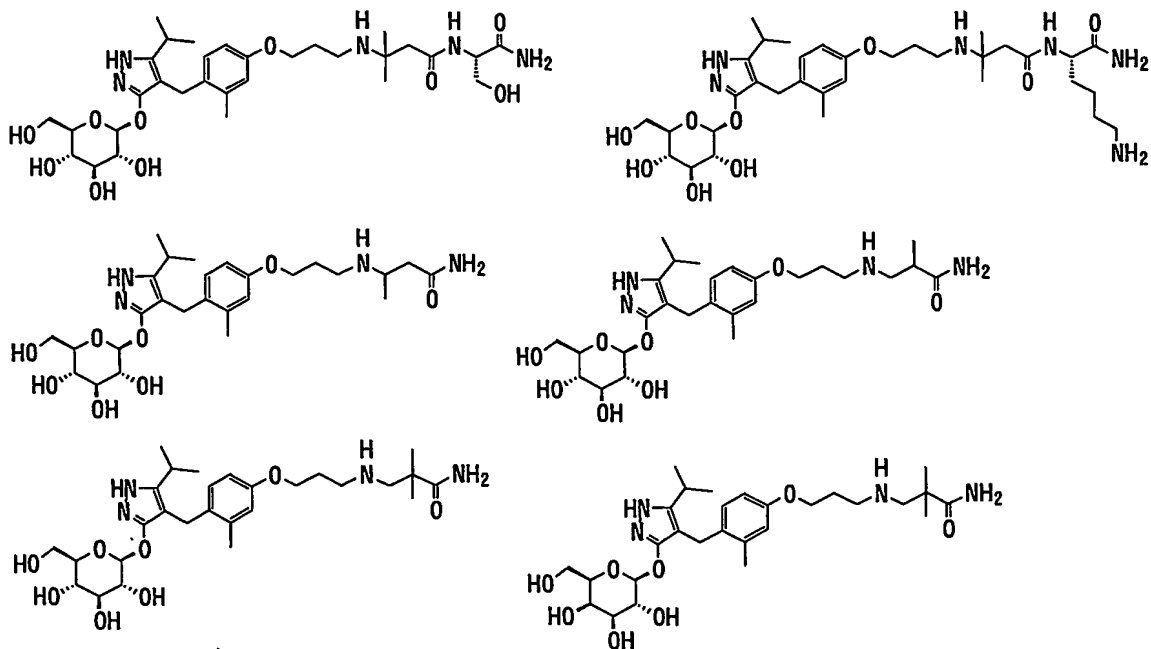
5



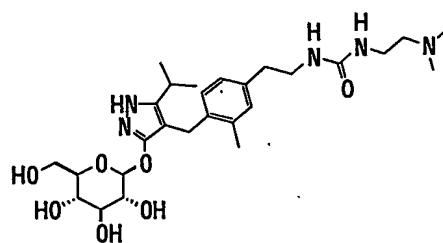
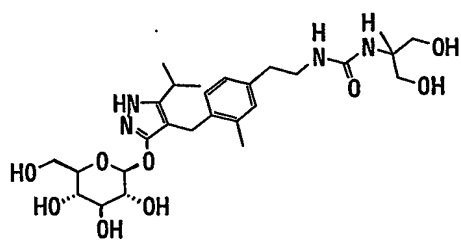
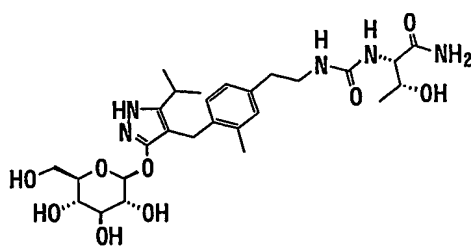
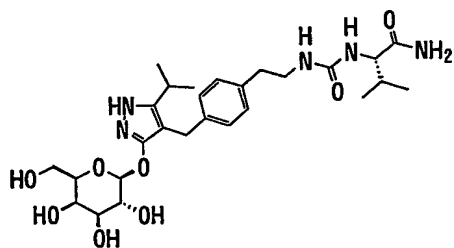
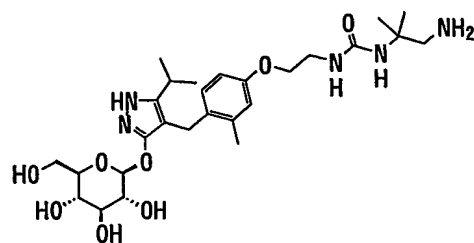
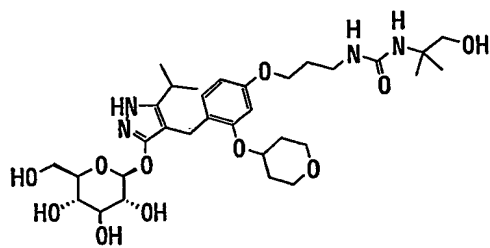
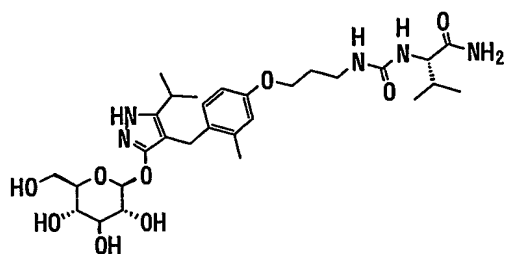
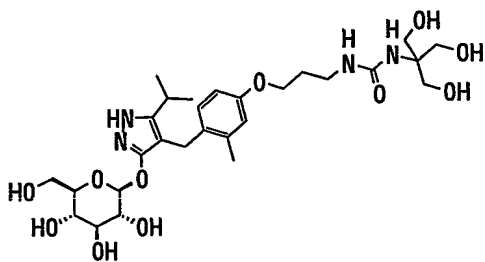
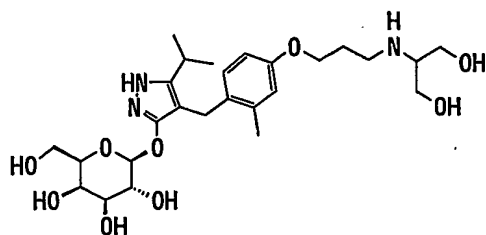
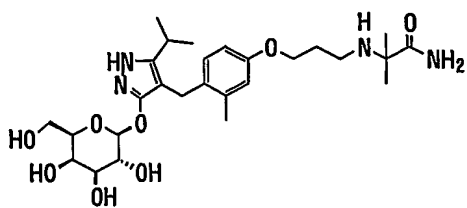
246



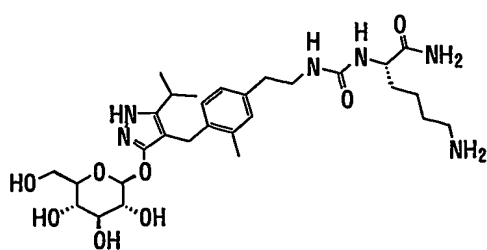
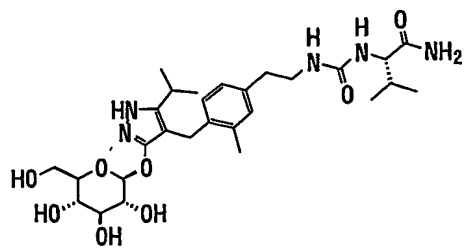
5

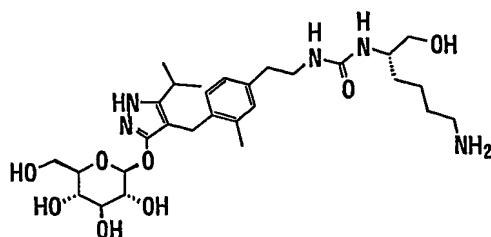


247



5





19. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。
- 5 20. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤。
21. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する食
- 10 後高血糖抑制剤。
22. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤。
23. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、
- 15 糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項22記載の予防または治療剤。
24. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、
- 20 耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤。
25. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤。

26. 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患が、ガラクトース血症である、請求項25記載の予防または治療剤。

27. 剤形が徐放性製剤である、請求項19記載の医薬組成物。

28. 剤形が徐放性製剤である、請求項20～26の何れかに記載の製剤。

5 29. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

30. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止方法。

31. 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療方法。

15 32. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

33. 耐糖能異常者または空腹時血糖異常の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

20 34. 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

35. 薬物群(A) 請求項1～18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群

25 (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテ

- インチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

36. 薬物群(A) 請求項1~18の何れかに記載のピラゾール誘導体また

はその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群

(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチ

5 ジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイ

10 ノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 N

15 F- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-76

1、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3

20 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミト

25 イルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン

受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患又は血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療方法。

37. 薬物群 (A) 請求項 1 ~ 18 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群 (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイ
- 10 ノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトラ
- 15
- 20
- 25

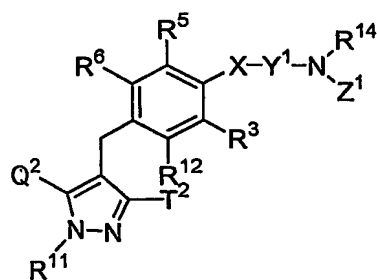
- ンスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミト
イルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白
受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トラ
5 ンスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制
薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アン
ジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン
受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換
神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、
尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択さ
10 れる少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、耐糖能異常者または
空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止方法。

38. 高血糖症に起因する疾患又は血中ガラクトース値の上昇に起因する疾
患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、薬物群(A)請求項1～
18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、
15 或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)インスリン感受性増強薬、
糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害
薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、イ
ンスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジ
ペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1
20 B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファター
ゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲ
ナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵
素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1
-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、
25 アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、
プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリ
ウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素
阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、

- インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。
39. 耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、薬物群(A)請求項1~18の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および薬物群(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グ

- ルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

40. 一般式



〔式中、

- R^{11} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ（ C_{2-6} アルキル）基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル（ C_{1-6} アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（ C_{1-6} アルキル）基であり；

- Q^2 および T^2 はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ基、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルオキシ基、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ基または2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} アルキル）基または C_{3-7} シクロアルキル基であり；

- R^{12} は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{3-7} シクロアルキル（ C_{2-6} アルコキシ）基、または $-A-R^{1A}$ 〔式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり； R^{1A} は C_{3-7} シ

クロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である]であり；

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

- 10 Y^I は保護基を有していてもよい水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、または C_{2-6} アルケニレン基であり；

Z^I は $-R^{1B}$ 、 $-COR^{1C}$ 、 $-SO_2R^{1C}$ 、 $-CON(R^{1D})R^{1E}$ 、 $-SO_2NHR^{1F}$ または $-C(=NR^{1G})N(R^{1H})R^{1I}$ であり；

- 15 R^{1C} は置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i i)から選択される同種または異種の
- 20 基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

- R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1D} 、 R^{1E} および R^{1F} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i i)から選択される同種または異種の
- 25 の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、 R^{1A} および R^{1B} は両

者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成するか、或いは R^{1D} および R^{1E} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6}

10 環状アミノ基を形成し；

R^{1G} 、 R^{1H} および R^{1I} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリー (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、 R^{1G} および R^{1H} が結合してエチレン基を形成するか、或いは R^{1H} および R^{1I} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し、 R^3 、 R^5 および R^6 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群 (i i) は、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) スル

- ファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{II}})\text{R}^{\text{IK}}$ 〔式中の R^{II} および R^{IK} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい
- 5 い水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^{II} および R^{IK} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状ア
- 10 ミノ基を形成する〕、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C_{1-6} アルコキシ)基、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6}
- 15 アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキルチオ)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個
- 20 有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、保護基
- 25

を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基および C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である]

- 5 で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, 31/10, 31/205, 31/37, 31/4166,
31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00,
A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, 31/10, 31/205, 31/37, 31/4166,
31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00,
A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/36602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 May, 2002 (10.05.02), & AU 2002010990 A & EP 1338603 A1	1-28, 32-35, 38-40
A	EP 1213196 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 June, 2002 (12.06.02), & WO 01/16147 A1 & BR 2000013667 A & NZ 517439 A & NO 2002000968 A & BG 106451 A & ZA 2002001991 A	1-28, 32-35, 38-40
A	WO 02/053573 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 11 July, 2002 (11.07.02), & EP 1354888 A1 & NO 2003002909 A	1-28, 32-35, 38-40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 October, 2003 (28.10.03)

Date of mailing of the international search report
11 November, 2003 (11.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10551

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jane DYER et al., Sugar analogues as potential inhibitors of the intestinal Na ⁺ /glucose co-transporter (SGLT1), Biochemical Society Transactions, 1998, Vol.26, No.2, page S180	1-28, 32-35, 38-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10551

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 19/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 19/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10551

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29 to 31, 36, 37

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 29 to 31, 36, 37 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07H17/02, A61K31/7056, 31/10, 31/205, 31/37, 31/4166, 31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 19/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07H17/02, A61K31/7056, 31/10, 31/205, 31/37, 31/4166, 31/7072, 31/737, 38/00, 38/26, 38/27, 38/28, 45/00, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/48, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 19/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/36602 A1 (味の素株式会社) 2002. 05. 10 & AU 2002010990 A & EP 1338603 A1	1-28, 32-35, 38-40
A	EP 1213196 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002. 06. 12 & WO 01/16147 A1 & BR 2000013667 A & NZ 517439 A & NO 2002000968 A & BG 106451 A & ZA 2002001991 A	1-28, 32-35, 38-40
A	WO 02/053573 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002. 07. 11 & EP 1354888 A1 & NO 2003002909 A	1-28, 32-35, 38-40

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 10. 03

国際調査報告の発送日

11.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Jane DYER, et al., Sugar analogues as potential inhibitors of the intestinal Na ⁺ /glucose co-transporter (SGLT1), Biochemical Society Transactions, 1998, Vol.26, No.2, p.S180	1-28, 32-35, 38-40

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 29-31, 36, 37 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 29-31, 36 及び 37 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。